

· 指南与共识 ·

中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心

通信作者:吴开春,空军军医大学西京医院消化病医院,西安 710032, Email:

kaicwu@fmmu.edu.cn; 陈旻湖,中山大学附属第一医院消化内科,广州 510080,

Email:chenminhu@mail.sysu.edu.cn; 钱家鸣,中国医学科学院 北京协和医学院 北京

协和医院消化内科,北京 100730, Email:qianjiaming1957@126.com

【摘要】 溃疡性结肠炎(UC)病情反复持久,涉及多个学科,规范化诊疗对提高UC的疗效及改善预后非常重要。近年来我国在UC的基础及临床研究取得诸多进展,加上新的诊疗理念、新的治疗药物不断应用于临床,有必要更新UC诊疗共识意见,为广大临床工作者提供基于最新循证依据的诊治指南。本指南是由中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组结合国外最新共识、国内研究成果和实际情况,在2018年版炎症性肠病诊断和治疗共识意见基础上进行修订。本指南的制定旨在反映当前UC临床诊治的最新理念及研究成果,为UC的临床诊治提供规范化指导意见。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 指南; GRADE 分级; 德尔菲法

基金项目:国家重点研发项目(2023YFC2507300);广东省重点领域研发计划(2023B1111040003);上海市志愿服务公益基金会教育基金[沪志愿基(2023)专项第58号]

DOI:10.3760/cma.j.cn101480-20240123-00017

Chinese clinical practice guideline on the management of ulcerative colitis(2023,Xi'an)

Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of China

Corresponding authors: Wu Kaichun, Hospital of Digestive Disease, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China, Email:kaicwu@fmmu.edu.cn; Chen Minhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China, Email:chenminhu@mail.sysu.edu.cn; Qian Jiaming, Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email:qianjiaming1957@126.com

【Abstract】 Ulcerative colitis (UC) is a chronic and prolonged condition spanning multiple disciplines. Standardized diagnostics and treatment are paramount for enhancing the medical efficacy and improving the prognosis of UC. In the last a couple of years, substantial progress has been achieved in both basic and clinical research on UC in our country. The

integration of novel diagnostic and therapeutic paradigms, new treatment modalities, have necessitated the update of consensus on UC management, offering imperative, evidence-based guidelines for health providers. This guideline, collaboratively developed by the Inflammatory Bowel Disease Group of Chinese Society of Gastroenterology of Chinese Medical Association, incorporates the latest international consensus, domestic research findings, and practical considerations, as an update based on the 2018 Chinese Consensus on diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease. The formulation of this guideline aims to reflect the latest concepts and research findings in the clinical diagnosis and treatment of UC, providing standardized guidance for the clinical management of UC.

【Key words】 Ulcerative colitis; Guideline; GRADE; Delphi technique

Fund program: National Key Research and Development Program (2023YFC2507300); Guangdong Provincial Key Area Research and Development Project (2023B1111040003); Shanghai Volunteer Service Public Welfare Foundation Education Fund (2023 No.58)

DOI:10.3760/cma.j.cn101480-20240123-00017

我国的诊治共识意见在规范和提高炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)临床诊治水平方面的作用不言而喻。随着对IBD认识的加深,我国临床和基础研究更趋标准化和规范化,因而可用于制定共识指南的中国疾病人群数据也越来越多。鉴于此,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组在借鉴国外最新共识^[1-7]的基础上结合本国研究成果和实际情况,对我国2018年IBD诊断和治疗共识意见^[8]进行了修订,将其分成溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两部分,按指南的标准收集分析证据,以问题式陈述的方式加以表达,力求使新的共识意见更能反映当前进展,内容更为深入全面,更具临床指导价值。

本指南主要是针对成人IBD的诊断和内科治疗的最新推荐意见,IBD的外科治疗^[9]、营养支持治疗^[10]、生物制剂治疗^[11]、多学科诊疗模式^[12]、病理诊断^[13]、妊娠期管理^[14]及儿童IBD诊治^[15]的问题已在2018年以来发布了相关的共识意见。

本文是UC的指南部分。

UC诊断和治疗指南分为诊断、评估、治疗目标和治疗四大部分,其中治疗内容又根据疾病严重程度和阶段不同对轻度、中重度、急重度UC及维持治疗进行分述,以期从临床实践流程和重点的角度突出本指南的实用价值。

一、方法

1. 指南范围目标用户和适用人群:本指南由中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组发起制订,由宁波诺丁汉大学GRADE中心提供方法学指导。本指南目标用户是从事IBD相关工作的医师、护士,适用人群为中国UC患者。

2. 指南工作组:指南工作组成员由中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组和宁波诺丁汉大学GRADE中心的专家组成,具体名单见后文。

3. 利益冲突声明与基金资助:参与指南制定所有专家均填写利益冲突表,声明利益冲突。本指南由上海市志愿服务公益基金会及中国健康促进基金会的教育基金提供资金资助。

4. 临床问题的确定:本指南临床问题由临床核心专家组结合UC诊治的临床需求提出,通过共识会议法筛选和确定。

5. 证据质量评价:指南工作组在PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI数据库实施了证据检索。采用《牛津循证医学中心证据分级2011版》[Oxford Center for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 Levels of Evidence]对纳入研究进行证据质量评价和分级,见表1。针对每一条推荐意见,选择关键证据进行证据评级,并将关键证据的参考文献用“*”在文中进行标注。本共识默认1级证据为高质量证据,2级和3级证据为中等质量证据,4级和5级证据为低质量证据。

6. 形成推荐意见:推荐意见形成时参考推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)对推荐意见进行分级。GRADE提倡对推荐强度进行分级时,除考虑医学干预的利弊平衡、证据质量、价值观念与偏好、成本与资源耗费等因素外,还将推荐意见与证据质量相关联。医学干预的利弊差别越大、证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费越小,则考虑强推荐;反之,则考虑弱推荐。特殊情况下低质量证据也可能形成强推荐(表2),本指南在制定过程中参考该原则来处理低质量证据和强推荐的关系。本指南参考了上述GRADE对推荐意见分级的指导原则,结合证据质量将推荐强度归为强(A级推荐)和弱(B级推荐)两个等级,见表2。此外,针对专家组认为重要但不宜用证据级别和推荐强度表达的内容,则采用最佳临床实践(best practice)

表1 《牛津循证医学中心证据分级2011版》证据等级评价表

临床问题	证据等级1 ^a	证据等级2 ^a	证据等级3 ^a	证据等级4 ^a	证据等级5 ^a
该疾病有多普遍?(患病率)	当地的,当前的随机样本调查(或普查)	与当地情况相匹配调查的系统评价 ^b	当地的,非随机样本调查 ^b	病例系列 ^b	无
诊断或监测试验是否准确?(诊断)	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究的系统评价	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究	非连续病例研究,或未能一致地应用参考标准的研究 ^b	病例对照研究,或应用了差的或非独立的参考标准的研究 ^b	基于机制的推理
若不给予该治疗会发生什么?(预后)	起始队列研究的系统评价	起始队列研究	队列研究或随机研究的对照组 ^a	病例系列或病例对照研究,或低质量预后队列研究 ^b	无
该治疗有用吗?(治疗效益)	随机对照试验或单病例随机对照试验的系统评价	随机对照试验或具有显著效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究 ^b	病例系列,病例对照研究,或历史对照研究 ^b	基于机制的推理
该治疗常见的危害是什么?(治疗危害)	随机对照试验的系统评价,巢式病例对照研究的系统评价,针对你所提临床问题患者的单病例随机对照试验,具有显著效果的观察性研究	随机对照试验或(特殊的)具有显著效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究(上市后监测)提供,足够数量来排除常见的危害(对长期危害需要足够长的随访时间) ^b	病例系列,病例对照研究,或历史对照研究 ^b	基于机制的推理
该治疗罕见的危害是什么?(治疗危害)	随机对照试验或单病例随机对照试验的系统评价	随机对照试验或(特殊地)具有显著效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究(上市后监测)提供,足够数量来排除危害(对长期危害需要足够长的随访时间) ^b	病例系列,病例对照研究,或历史对照研究 ^b	基于机制的推理
该检查(早期筛查)值得吗?(筛查)	随机对照研究的系统评价	随机对照试验	非随机对照队列或随访研究 ^b	病例系列,病例对照研究,或历史对照研究 ^b	基于机制的推理

注:^a因研究间不一致性或绝对效应量非常小,证据级别可考虑研究质量、精确度、间接性而降级,也可考虑效应量显著或非常显著而升级;^b系统评价普遍地优于单个临床研究

表2 不同级别推荐强度含义

推荐强度	含义
强推荐(A)	强推荐代表共识专家组对该推荐意见有很高的信心,对净效应利大于弊有把握度,绝大多数甚至所有的目标用户均应采纳该推荐意见
弱推荐(B)	弱推荐代表共识专家组对净获益的信心有限,净效应真实值有可能接近估计值,但仍存在二者不同的可能性。应该有条件地应用于目标群体,强调根据患者的价值偏好进行医患共同决策
特殊情况	在以下特殊情况下低质量研究证据也可能形成强推荐(或强反对):(1)干预措施会对危及生命或者其他灾难性不良临床结局有潜在的改善;(2)干预措施所致临床获益的把握度低,但受损的把握度高;(3)干预和对照措施可能利弊相当,但是很确定一方更具成本效果,或实施的风险代价更低;(4)很确定干预和对照措施利弊相当,但一方的实施风险或经济成本可能更高;(5)获益不明确的情况下并存潜在灾难性的重大不良结局

statement, BPS)来表达,不另予分级。专家组通过对研究证据公开讨论后,按照以上推荐意见形成原则,以投票形式达成对推荐意见的共识。本指南中的推荐意见或BPS须在专家组投票中达到75%及以上的共识率才可通过。当专家组意见不一致时,采用德尔菲法对推荐意见进行相应的修改和第2轮投票,直至达成共识。

7. 指南传播、实施与更新:指南将通过学术期刊、线上或线下学术会议宣讲和解读、新媒体推文等多种途径传播,促进指南推荐意见在临床实施。计划在2年内,评估最新研究证据情况和临床需求,必要时进行更新。

二、诊断及鉴别诊断

推荐意见 1:UC 诊断缺乏金标准,须在排除其他原因所致结肠炎的基础上,结合临床表现、实验室检查、内镜及病理组织学进行综合判断。(BPS)

实施建议:在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上,UC可按下列要点诊断:(1)具备典型临床表现者可临床拟诊,安排进一步检查;(2)同时具备典型结肠镜特征者,可临床拟诊;(3)如再加上活体组织检查(以下简称活检)或手术切除标本组织病理学检查提示UC的特征性改变者,可做出诊断;(4)对于初发病例,若临床表现、结肠镜检查 and 活检组织学改变不典型,暂不确诊UC,应予密切随访。应在一定时间(3~6个月)后进行内镜及病理组织学复查。

推荐意见 2:UC 诊断需要详细询问病史和查体,病史询问应包括从首发症状开始的各项细节以及既往诊治经过。黏液脓血便是UC最常见的症状,病程多在4~6周。病史询问和查体时还需注意肠外表现及并发症。(证据等级:3,推荐强度:强)

推荐理由:UC最常发生于青壮年期,根据我国统计资料,发病高峰年龄为20~49岁,男女性别差异不大(男女比约为1.0:1~1.3:1)。UC临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液血便、腹痛及里急后重等,病情重的患者还可伴有不同程度的全身症状包括体质量减轻、发烧、心动过速、乏力、甚至恶心和呕吐等。其中黏液血便是UC最常见的症状,多数研究报道约90%的患者表现为黏液血便^[16-22]。特别需要注意询问腹泻和血便病程,病程多在4~6周,也有病程少于4周的,但是不超过6周病程的腹泻需要注意与感染性肠炎相鉴别^[23]。病史询问还包括近期旅游史、用药史特别是非

甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和抗菌药物、阑尾手术切除史、吸烟史、家族史等。

体格检查应特别注意患者一般状况和营养状态,并进行细致的腹部、肛周、会阴检查和直肠指检。同时注意口、皮肤、关节、眼等肠外表现和肛周情况。若合并肛周病变,需注意与CD进行仔细鉴别。

UC常见的肠外表现包括关节损害(如外周关节炎、脊柱关节炎等)、皮肤黏膜表现(如口腔溃疡、结节性红斑和坏疽性脓皮病)、眼部病变(如虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎等)、肝胆疾病(如脂肪肝、原发性硬化性胆管炎、胆石症等)、血栓栓塞性疾病等^[24-27]。并发症包括中毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道大出血、肠黏膜上皮内瘤变以及癌变。

推荐意见 3:应进行常规实验室检查及粪便微生物检查,不建议将血清学抗体检测用于UC诊断。(证据等级:1,推荐强度:弱)

推荐理由:常规实验室检查包括血常规、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清白蛋白、电解质、粪便常规等。炎症活动时血白细胞计数可升高,以中性粒细胞为主,且往往伴有血小板计数的增加,与UC活动指数呈正相关。CRP是临床常用的评估活动度有价值的指标。粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)来源于中性粒细胞胞质,与肠道炎症活动相关,对UC活动度的判断优于目前临床常用的ESR和CRP^[28-31]。有条件的医疗单位可行FC检查作为辅助指标,是反映肠道黏膜炎症反应较好的评估指标,但并非特异性诊断指标。粪便微生物检查包括粪便细菌培养等,初发病程短及疑难危重的患者需注意除外感染,建议通过粪便样本进行微生物学分析以排除常见病原体如沙门菌、志贺菌、耶尔森菌、弯曲杆菌、大肠埃希菌(O157:H7)等。根据流行病学特点,还需进行相关检查排除阿米巴肠病、肠道血吸虫病等。

血清学抗体对UC诊断有一定的协助作用,特别是核周抗中性粒细胞胞质抗体(pANCA)^[32-34],但由于其灵敏度及特异性不足以用于诊断,故目前并不建议将血清学抗体检测用于UC诊断。

推荐意见 4:结肠镜检查应常规用于UC诊断、疗效评估及疾病监测,检查时应尽可能进入回肠末端,并对受累和未受累区域多段、多点取材进行黏膜活检。(证据等级:3,推荐

强度:强)

推荐理由:结肠镜检查并黏膜活检是UC诊断的主要依据。常规要求结肠镜检查达回盲部并进末端回肠10~15 cm全面观察。结肠镜下UC病变多从直肠开始,呈连续性、弥漫性分布^{[35]*},病变多较表浅。建议多段、多点进行活检,应在每个肠段(包括回肠和直肠)至少取两块活检标本。

虽然UC没有特异的组织学特征,但结合基底浆细胞增多、隐窝萎缩扭曲和黏液减少等改变可提示UC诊断^[36]。病程长或治疗后的UC患者炎症可表现为不均匀分布。结肠镜检查和黏膜活检的特征表现详见表3。

推荐意见5:对于有诊断困难者(直肠豁免、倒灌性回肠炎、症状不典型),应在回结肠镜检查的基础上考虑加做小肠及上消化道检查。(证据等级:5,推荐强度:强)

推荐理由:大于3%的UC患者报道有直肠豁免^{[37]*}。在经过局部治疗的UC患者中更常见,也可表现为散在灶性炎症^[38~39]。高达20%的广泛结肠炎患者可发生倒灌性回肠炎^[40]。若出现病变不累及直肠(未经药物治疗者)、倒灌性回肠炎以及其他难以与CD鉴别的情况时,应考虑加做小肠及上消化道检查。左半结肠炎伴阑尾开口炎症改变或盲肠红斑改变在UC常见,无需进一步行小肠检查。

推荐意见6:在进行结肠镜检查时可结合内镜下黏膜染色技术、放大内镜技术,有条件者可考虑选用共聚焦内镜检查。(证据等级:2,推荐强度:弱)

推荐理由:内镜下黏膜染色技术能提高内镜对黏膜病变的识别能力,结合放大、共聚焦内镜技术通过对黏膜微细结构的观察和病变特征的判别,有助于UC的诊断^{[41~43]*}。

推荐意见7:对于UC合并结肠狭窄患者,应对狭窄部位进行仔细的诊断性检查以排除恶性肿瘤。(证据等级:5,推荐强度:弱)

推荐理由:在一项293例接受结肠狭窄手术的IBD患者的回顾性研究中,39例为UC合并结肠狭窄患者,其中10%(4/39)有不典型增生或癌变,包括低级别不典型增生1例

(2.5%),高级别不典型增生1例(2.5%),癌变2例(5%)^[44]。因此,对于UC合并结肠狭窄患者,应对狭窄部位局部行多点活检,若病情允许可考虑内镜下扩张后适当在狭窄近端取活检,并结合肠道超声、腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)、腹部增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或钡剂灌肠等方法综合判断,充分排除肿瘤性病变。

推荐意见8:重度活动性UC患者可常规行腹部X线片或腹部CT了解结肠情况。为诊断和鉴别诊断,可行不做常规肠道准备的直肠乙状结肠有限检查和活检,操作应轻柔,少注气。(BPS)

实施建议:重症UC患者容易并发中毒性巨结肠,甚至发生穿孔,故需注意重度活动性UC患者检查的特殊性,可常规行腹部X线或腹部CT了解结肠扩张情况。避免全结肠镜检查,可行不做常规肠道准备的直肠乙状结肠有限检查和活检,操作应轻柔,少注气。有条件的医疗单位可选择二氧化碳气源,避免诱发中毒性巨结肠。

UC影像学上表现为结肠壁连续、对称、均匀、轻度的增厚及浆膜面光滑的特点,是非常有价值的鉴别诊断征象,明显有别于CD等其他疾病引起的肠壁改变。UC早期黏膜受累,影像学上可无异常表现,随着疾病的进展可显示黏膜面有多发的小溃疡和炎性息肉,部分还可显示肠腔狭窄、肠管僵直、结肠袋囊变浅或消失及肠管短缩等表现。

推荐意见9:诊断UC需要排除其他原因引起的肠道炎症或损伤,如感染性肠炎、阿米巴肠病、肠道血吸虫病、药物性肠病及结肠CD等。(证据等级:3,推荐强度:强)

推荐理由:UC诊断需要排除其他原因引起的肠道炎症或损伤,常常需要鉴别的疾病如下:

急性细菌感染性肠炎^{[45~46]*}:由志贺菌、空肠弯曲杆菌、沙门菌、产气单胞菌、大肠埃希菌、耶尔森菌等细菌感染引起。常有流行病学特点(如不洁食物史或疫区接触史),急性起病常伴发热和腹痛,具有自限性(病程一般为数天至1周,不超

表3 溃疡性结肠炎患者结肠镜检查和黏膜活检的特征表现

检查手段	特征分类	病变表现
结肠镜检查	轻度炎症	红斑、黏膜充血和血管纹理消失
	中度炎症	血管形态消失、出血黏附在黏膜表面、糜烂,常伴有粗糙呈颗粒状的外观及黏膜脆性增加(接触性出血)
	重度炎症	黏膜自发性出血及溃疡
	缓解期	可见正常黏膜表现,部分患者可有假性息肉形成或瘢痕样改变
	长病程患者	黏膜萎缩并导致结肠袋形态消失、肠腔狭窄,以及炎(假)性息肉
	伴巨细胞病毒感染	可见不规则、深凿样或纵行溃疡,部分伴大片状黏膜缺失
黏膜活检	活动期	(1)固有膜内有弥漫性、急性、慢性炎性细胞浸润,包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等,尤其是上皮细胞间有中性粒细胞浸润(即隐窝炎),乃至形成隐窝脓肿;隐窝基底部浆细胞增多被认为是溃疡性结肠炎最早的光学显微镜下特征; (2)隐窝结构改变,隐窝大小、形态不规则,分支、出芽,排列紊乱,杯状细胞减少等; (3)可见黏膜表面糜烂、浅溃疡形成和肉芽组织
	缓解期	(1)黏膜糜烂或溃疡愈合;
		(2)固有膜中性粒细胞浸润减少或消失,慢性炎性细胞浸润减少; (3)隐窝结构改变可保留,如隐窝分支、减少或萎缩,可见结肠脾曲以远Paneth细胞化生

表4 溃疡性结肠炎与结肠克罗恩病的鉴别

项目	溃疡性结肠炎	结肠型克罗恩病
症状	脓血便多见	有腹泻但脓血便较少见
病变分析	病变连续	呈节段性
直肠受累	绝大多数受累	少见
肠腔狭窄	少见,中心性	多见,偏心性
内镜表现	溃疡较表浅,黏膜弥漫性充血水肿、颗粒状,脆性增加	纵行溃疡、卵石样外观,病变间黏膜外观正常(非弥漫性)
活体组织	固有膜全层弥漫性炎症反应、隐窝脓肿、隐窝结构明显异常、杯状	裂隙状溃疡、非干酪性肉芽肿、黏膜下层淋巴细胞聚集
检查特征	细胞减少	

过6周),抗菌药物治疗有效,粪便检出病原体可确诊。

阿米巴肠病:有流行病学特征,果酱样粪便,结肠镜下见溃疡较深、边缘潜行,间以外观正常的黏膜。确诊有赖于从粪便或组织中找到病原体,非流行区患者血清阿米巴抗体阳性有助于诊断。高度疑似病例采用抗阿米巴治疗有效。

肠道血吸虫病:有疫水接触史,常有肝、脾肿大。确诊有赖粪便检查见血吸虫卵或孵化毛蚴阳性;急性期肠镜示直肠乙状结肠黏膜黄褐色颗粒,活检黏膜压片或组织病理检查见血吸虫卵,免疫学检查有助鉴别。

药物性肠病:许多药物均可导致药物性肠病,最常见是NSAIDs,其他如霉酚酸酯、免疫检查点抑制剂、抗生素及氟尿嘧啶等抗肿瘤药物等也可导致结肠炎症。需详细了解药物服用史和疗程,结合内镜下改变给予诊断。药物性肠病可以胃、小肠、结肠损害形式同时存在,也可单独出现。

结肠CD:UC与CD两者在临床表现、内镜和病理组织学特征等方面不难区分,见表4。血清学标志物抗酿酒酵母菌抗体(ASCA)和抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)的鉴别诊断价值在我国尚未达成共识。对患有结肠IBD、一时难以区分UC与CD者,即仅有结肠病变,但内镜及活检缺乏UC或CD的特征,临床可诊断为IBD类型待定(inflammatory bowel disease unclassified, IBDU)。而未定型结肠炎(indeterminate colitis, IC)是指结肠切除术后病理检查仍然无法区分UC和CD者。

其他应与UC鉴别的疾病包括肠结核、真菌性肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎、嗜酸粒细胞性肠炎、过敏性紫癜、胶原性结肠炎、肠白塞病、结肠息肉病、结肠憩室炎和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染合并的结肠病变等。还需注意结肠镜检查发现的直肠轻度炎症反应改变,如不符合UC的其他诊断要点,常为非特异性,应认真寻找病因,观察病情变化。

重度活动性UC或在免疫抑制剂维持缓解期的UC患者出现难以解释的症状恶化时,应考虑合并艰难梭菌(*Clostridium difficile*)或巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的可能^{[47-48]*}。确诊艰难梭菌感染可行谷氨酸脱氢酶抗

原检测、粪便毒素试验(酶联免疫测定毒素A和毒素B)或核苷酸聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)等。确诊CMV结肠炎可予结肠镜下黏膜活检行HE染色查找CMV包涵体、免疫组织化学染色和CMV DNA实时荧光定量PCR。特征性的内镜下表现和外周血CMV DNA实时荧光定量PCR > 1200拷贝/ml时,临床上要高度警惕CMV结肠炎。具体详见《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》。

推荐意见 10:完整的UC诊断应包括疾病分型、疾病活动程度、累及部位。(BPS)

实施建议:UC诊断成立后,需进行疾病评估再做出完整诊断,以利于全面估计病情和预后,制定治疗方案(详见疾病评估部分)。

诊断举例:溃疡性结肠炎(慢性复发型、活动期重度、广泛型)。

三、评估和预后

1. 疾病评估

推荐意见 11:UC病变范围评估,建议采用蒙特利尔分型(表5),有助于治疗策略的制定、治疗方案的选择和疾病评估。(BPS)

表5 溃疡性结肠炎病变范围的蒙特利尔分型^[49]

分型	分布	结肠镜下所见炎性病累及的最大范围
E1	直肠	局限于直肠,未达乙状结肠
E2	左半结肠	累及左半结肠(脾曲以远)
E3	广泛结肠	广泛病变累及脾曲以近乃至全结肠

推荐意见 12:UC疾病严重程度评估,建议结合临床评分和内镜评分。临床评分建议采用改良Truelove和Witts疾病严重程度分型(表6)和改良Mayo评分(表7)。(BPS)

实施建议:根据UC疾病严重程度评估,UC分为活动期和缓解期。活动期UC按严重程度分为轻度、中度、重度、急性重度。急性重度溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative

表6 改良Truelove和Witts疾病严重程度分型

严重程度分型	血便(次/d)	脉搏(次/min)	体温(℃)	血红蛋白(g/L)	红细胞沉降率(mm/h)	C反应蛋白(mg/L)
轻度	<4	<90	<37.5	>115	<20	正常
中度	4~6	≤90	≤37.8	≥105	≤30	≤30
重度	≥6	≥90	>37.8	<105	>30	>30

表7 评估溃疡性结肠炎活动性的改良 Mayo 评分系统

项目	0分	1分	2分	3分
排便次数 ^a	正常	比正常增加1~2次/d	比正常增加3~4次/d	比正常增加5次/d或以上
便血 ^b	未见出血	少于半数时间出现便中混血	大部分时间内为便中混血	一直存在出血
内镜发现	正常或无活动性病变	轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度易脆)	中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂)	重度病变(自发性出血、溃疡形成)
医师总体评价 ^c	正常	轻度病情	中度病情	重度病情

注:^a每位受试者作为自身对照,从而评价排便次数的异常程度;^b每日出血评分代表一天中最严重的出血情况;^c医师总体评价包括3项标准,受试者对于腹部不适的回顾、总体幸福感和其他表现,如体格检查发现和受试者表现状态;总评分≤2分且无单个分项评分>1分为临床缓解,3~5分为轻度活动,6~10分为中度活动,11~12分为重度活动;有效定义为评分相对于基线值的降幅≥30%以及评分降幅≥3分,而且便血的分项评分降幅≥1分或该分项评分为0或1分

colitis, ASUC)的诊治,可详见第五部分。改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型标准易于掌握,临床上非常实用^[50]。改良 Mayo 评分更多用于临床研究的疗效评估^[51~52]。

推荐意见 13:临床 UC 的内镜评分建议采用 Mayo 内镜评分(表 8),临床研究 UC 内镜评分建议采用溃疡性结肠炎内镜下严重程度指数(UCEIS)(表 9)。内镜评分与疾病活动度之间的相关性明确,可用于疗效监测和中远期预后评估。(证据等级:2,推荐强度:强)

表8 溃疡性结肠炎 Mayo 内镜评分

评分	内镜下表现
0分	正常或缓解期
1分	轻度活动期:红斑,血管纹理模糊,黏膜轻度易脆性
2分	中度活动期:明显红斑,血管纹理消失,黏膜易脆、糜烂
3分	重度活动期:溃疡形成,自发性出血

表9 溃疡性结肠炎内镜下严重程度指数(UCEIS)评分系统

指标	评分	内镜下表现
血管纹理	正常(0分)	正常血管纹理,毛细血管清晰
	斑块状消失(1分)	血管纹理模糊或斑块状缺失
	完全消失(2分)	血管纹理完全消失
出血	无(0分)	无血迹
	黏膜渗血(1分)	黏膜表面少量血凝块,易于清除
	肠腔内轻度出血(2分)	肠腔内少量游离血性液体
	肠腔内中重度出血(3分)	肠腔内血性液体,直接或冲洗后可见黏膜出血
糜烂和溃疡	无(0分)	黏膜正常,无糜烂或溃疡
	糜烂(1分)	≤5 mm 黏膜缺损,白色或黄色糜烂,边缘平坦
	浅表溃疡(2分)	>5 mm 黏膜缺损,表浅溃疡,纤维蛋白覆盖
	深溃疡(3分)	深溃疡,边缘隆起

注:总评分为3个指标评分之和,正常:0分,轻度活动:1~3分,中度活动:4~6分,重度活动:7~8分

推荐理由:Mayo 内镜评分参数相对简单,临床上简便实用,可作为日常临床诊治中病情活动度分级的标准,但部分

定义不够精确,有一定主观性^[53]。临床研究 UC 内镜评分建议采用溃疡性结肠炎内镜下严重程度指数(ulcerative colitis endoscopic index of severity, UCEIS),其观察内容较为明确,且按不同程度评分,定义清晰,能较准确地反映病情程度^[54]。内镜评分与疾病活动度之间的相关性已得到验证,不同观察者间变异度较小,并可用于疗效监测和中远期预后评估^[55~56]。Mayo 内镜评分=0分与更好的患者报告结局(patient-reported outcomes, PRO)评分和较低的 FC 水平密切相关^[57]。UCEIS 对疾病预后的预测比 Mayo 内镜评分更准确,如 UCEIS≥7 分 ASUC 患者的挽救治疗和手术率明显增高。

推荐意见 14:当内镜检查不可行或无法评估黏膜愈合情况时,建议将 FC 和影像学检查作为补充评估手段。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:FC 可作为 UC 患者一个非侵入性的疾病活动标志物,可用于评估治疗反应和复发。FC 与疾病活动的内镜及组织学活动密切相关^[58]。

横断面影像学检查包括肠道超声、腹部 CT 及 MRI,其对 UC 亦有一定的诊断及评估价值。特别是肠道超声,由于其安全、可重复性好、检查费用低等优势,近年越来越受到关注,尽管对 UC 的诊断价值有限,但对疾病活动度的评估及黏膜愈合的判断非常有帮助^[59~60]。

2. 疗效评估

推荐意见 15:建议采用综合临床症状、实验室检查和内镜检查作为临床疗效评估判断标准。(BPS)

推荐理由:临床疗效评估可以结合临床症状,实验室检查如 ESR、CRP、FC、血便常规,以及内镜检查综合判断。复发指自然或经药物治疗进入缓解期后,UC 症状再发,最常见的是便血,腹泻亦多见,可通过结肠镜检查证实。临床研究应选取某一评分系统进行定义。(1)复发的类型:复发可分为偶发(发作≤1次/年)、频发(发作2次/年)和持续型(UC 症状持续活动,不能缓解)。(2)早期复发:经治疗达到缓解期开始计算至复发的时间<3个月。

激素无效:是指患者经相当于泼尼松剂量达 0.75~1.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗超过 4 周,排除感染,疾病仍处于活动期。

激素依赖:(1)虽能维持缓解,但激素治疗 3 个月后泼尼松仍不能减量至 10 mg/d;(2)在停用激素后 3 个月内复发。

难治性 UC:既往经过 2 种及以上生物制剂或小分子药物治疗无效的患者,考虑为难治性 UC。

3. 预后

推荐意见 16:UC 属于炎症性疾病,如果控制良好,预后较好,但是 ASUC、合并感染、难治性 UC 以及长程病变癌变后,预后欠佳甚至死亡风险增加。(BPS)

四、治疗目标

推荐意见 17:UC 的治疗目标为活动期诱导临床缓解、血清或粪便炎症标志物正常化,并力争达到内镜下黏膜愈合;缓解期维持治疗,以求实现长期维持无激素临床缓解、炎症标志物正常和黏膜愈合,防治并发症,从而最终改善远期结局,避免残疾,维持与健康相关的生活质量。(BPS)

实施建议:临床缓解定义为直肠出血缓解和排便频率正常或改良 Mayo 评分 < 2 分且无单个分项评分 > 1 分^[61]。炎症标志物正常化则指 CRP 正常或 FC 下降至可接受范围(100 ~ 250 $\mu\text{g/g}$)^[61]。黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分 = 0 分^[61]。

推荐意见 18:提倡以达标治疗的策略作为 UC 的优化管理办法。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:严格定义的治疗目标有助于临床实践决策。达标治疗(treat-to-target)是指按照设定的目标对患者进行评估、监测,并及时调整治疗方案,以实现治疗目标的疾病管理策略^[62]。将达标治疗的理念应用于慢病管理,可显著改善患者预后。迄今为止,达标治疗理念已被包括 IBD 等多种自身免疫疾病的权威指南广泛推荐,研究认为达标治疗对 UC 临床、经济效益及以患者为中心的结局均有积极影响^{[63-64]*}。

达标治疗并不是一蹴而就,国际炎症性肠病研究组织(International Organization for the Study of IBD, IOIBD)于 2021 年发表 STRIDE- II 专家共识^[61],把 UC 治疗目标划分为短期、中期及长期目标。短期目标是实现临床应答(定义为患者报告结局直肠出血和排便频率至少下降 50%)。中期目标是临床缓解和炎症标志物正常化。长期目标是实现黏膜愈合。根据临床、生化、结肠镜等结果确定每个阶段的治疗目标与方案,并通过定期监测评估与适时调整治疗方案,从而达到最终治疗目标。

推荐意见 19:黏膜愈合的 UC 患者有着更好的预后结局,建议将黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分 = 0 分。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:UC 的首选治疗目标是实现临床缓解、炎症标志物达标和黏膜愈合的结合。越来越多的数据证明,达到黏膜愈合与更好的疾病控制相关^[65-66],包括:(1)达到长期临床缓解;(2)减少激素的使用;(3)降低疾病复发率和住院率,减少手术率;(4)改善生活质量。一项荟萃研究纳入 13 项研究共计 2073 例 UC 患者,结果显示与黏膜未愈合的患者相比,黏膜愈合患者更高比例达到长期(至少 52 周)临床缓解、避免结肠切除手术、长期黏膜愈合、长期无激素临床缓解^{[67]*}。

既往通常将黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分 ≤ 1 分。但多项研究显示完全黏膜愈合(Mayo 内镜评分 = 0 分)与良好的疾病预后相关,与更好的患者报告结局(PRO)评分和较低的

FC 水平密切相关。与 Mayo 内镜评分 = 0 分的患者相比,Mayo 内镜评分 = 1 分的患者疾病复发的风险增加,Mayo 内镜评分 = 0 分更适合作为 UC 患者黏膜愈合的确定指标,建议将黏膜愈合定义为 Mayo 内镜评分 = 0 分^{[68-72]*}。

推荐意见 20:组织学愈合暂不作为治疗目标。尽管如此,其可以作为 UC 黏膜愈合的辅助指标,代表更高的愈合水平。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:研究报道 UC 即使达到内镜下黏膜愈合,但仍有 24% 的患者有持续的组织学炎症,组织学缓解比内镜缓解更能预测激素使用减少和住院率降低^{[73]*}。多项研究显示组织学活动是与临床复发相关的独立风险预测因素^{[74-75]*}。因此,组织学愈合可能是一个潜在的治疗目标,但需要更多的研究来确定达到这一目标的获益以及这种获益是否值得治疗相关的风险和成本。此外,在目前可用的治疗方法下,大多数患者仍无法实现这一目标。因此,目前组织学愈合并不推荐作为 UC 的治疗目标。

尽管如此,UC 的组织学愈合在辅助评估治疗反应深度方面变得越来越重要。目前已经开发的组织学评分包括 Geboes 评分、Nancy 指数、Robarts 组织病理学指数(RHI)及炎症性肠病慢性活动评分(IBD-DCA),其中 Nancy 指数是目前 UC 较常用的组织学评价指标。基于 Nancy 指数对组织学应答定义为 Nancy 评分 ≤ 1 分,同时分项评分 = 0 分(上皮中性粒细胞评分为 0 分,无糜烂或溃疡);组织学缓解定义为 Nancy 评分 = 0 分^[76]。

五、治疗

1. 轻中度活动性 UC 的治疗

推荐意见 21:对于轻度(初治)活动性 UC,建议口服 5-ASA(2 ~ 4 g/d)诱导缓解,疗效与剂量呈正比。顿服 5-ASA 与分次服用疗效相同。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:口服 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)是轻度活动性 UC 一线治疗方案。多项研究证据支持口服 5-ASA 对轻度活动性 UC 有诱导缓解的作用^{[77]*}。每天 1 次给药与分次给药的疗效差异无统计学意义^{[78]*}。顿服 5-ASA 可提高患者依从性,从而保证疗效。一项荟萃分析显示,治疗后 4 ~ 8 周,5-ASA 剂量 ≥ 2 g/d 组比剂量 < 2 g/d 组临床缓解率更高(41.3% 比 31.2%, $RR=0.91$, 95% $CI:0.85 \sim 0.98$)^{[79]*}。ASCEND 研究显示轻度活动性 UC 患者在 5-ASA 2.4 g/d 与 4.8 g/d 剂量组之间治疗有效率差异无统计学意义^{[80]*}。而中度活动性 UC 患者对 5-ASA 4.8 g/d 的临床应答优于 2.4 g/d (72% 比 57%, $P=0.0384$)^{[81]*}。对于轻度活动性 UC,可采用至少 2 g/d 的 5-ASA 口服诱导缓解,但对于临床应答欠佳者,可优化剂量(3 ~ 4 g/d)提高疗效。

推荐意见 22:轻度活动性直肠型 UC 建议应用 5-ASA 直肠给药诱导缓解。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:局部应用 5-ASA(剂量 1 g/d)是直肠型 UC 的一线治疗。有 Cochrane 系统性回顾性分析评价 38 项临床研究,研究显示局部应用 5-ASA 治疗活动期直肠型及左半结肠型轻度 UC,临床症状缓解率(58.6%, $OR=8.30$, 95% $CI:4.28 \sim$

16.12, $P < 0.000\ 01$)、内镜缓解率(56.4%, $OR = 5.31$, 95% CI : 3.15 ~ 8.92, $P < 0.000\ 01$)及组织学缓解率(40.1%, $OR = 6.28$, 95% CI : 2.74 ~ 14.40, $P < 0.000\ 01$)都取得较好效果^{[82]*}。由于栓剂能更好地靶向远端结肠炎症部位,且患者更容易耐受^[83],因此,栓剂较灌肠剂在直肠型UC中更为适用。每天1次与分次局部用药疗效相当^{[84-85]*}。

推荐意见 23:对于轻中度左半结肠型活动性UC,建议口服5-ASA联合灌肠治疗,灌肠药物包括5-ASA、局部糖皮质激素制剂及中药等。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:口服联合灌肠5-ASA是左半结肠型轻中度活动性UC的一线治疗方案,联合用药较单独口服5-ASA症状缓解所需时间更短(11.9 d比25.5 d, $P = 0.002$)^[86]。有网状荟萃分析纳入25项随机对照研究,结果显示联合用药的患者未能达到临床缓解的比例最低($RR = 0.43$, 95% CI : 0.22 ~ 0.80, $P = 0.91$)^{[87]*}。5-ASA不同剂型(泡沫剂或液体灌肠剂)诱导缓解或内镜愈合率相似,均适用于左半结肠型UC的治疗。

与安慰剂相比,直肠糖皮质激素治疗也可有效诱导缓解($RR = 0.73$, 95% CI : 0.66 ~ 0.80)^{[88-90]*}。直肠5-ASA(灌肠剂1~4 g/d或栓剂1 g/d)在诱导缓解方面优于直肠糖皮质激素($RR = 0.74$, 95% CI : 0.61 ~ 0.90)^[6]。以上研究中应用的糖皮质激素直肠制剂包括琥珀酸氢化可的松或布地奈德灌肠剂,以及琥珀酸氢化可的松或倍氯米松泡沫剂。目前尚无布地奈德泡沫剂与直肠5-ASA的头对头临床研究^[91-92]。

中药如锡类散、康复新液等灌肠剂可直接在局部发挥作用,避免肝脏的首过效应,更好地发挥药物利用度^[93]。

推荐意见 24:对于轻中度活动性UC和中度活动性UC,若足量5-ASA治疗无效,建议更换为口服全身糖皮质激素或升级生物制剂来诱导缓解。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:对于使用足量足疗程5-ASA未能达到缓解的轻中度活动性UC患者,不建议改用其他5-ASA制剂,荟萃分析显示不同制剂之间的疗效差异无统计学意义^{[77,94]*}。对于口服5-ASA治疗无效的UC患者,口服糖皮质激素可用于诱导缓解。一项荟萃分析表明,糖皮质激素在诱导缓解方面比安慰剂更有效($RR = 0.65$, 95% CI : 0.45 ~ 0.93)^{[95]*}。系统综述及荟萃分析显示各种生物制剂如英夫利西单抗克隆抗体(简称单抗)(infliximab, IFX)、阿达木单抗、维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)、乌司奴单抗在诱导和维持缓解等方面均优于安慰剂^{[96]*}。

轻中度UC患者,何时开始口服糖皮质激素取决于其对5-ASA药物的治疗反应及耐受程度,以及患者的意愿和医师的临床经验。在ASCEND II试验中,使用4.8 g/d的5-ASA治疗后,患者直肠出血停止的中位时间为9 d;5-ASA治疗量为2.4 g/d的患者,其直肠出血停止的中位时间则为16 d^[81];使用治疗量为4.8 g/d的5-ASA缓释片(MMX)时,直肠出血停止的中位时间为7 d,而完全缓解需治疗37~45 d^[97-98]。

推荐意见 25:对于5-ASA无效或不耐受特别是合并机会性感染的轻中度活动性UC患者,可考虑选择性白细胞吸

附治疗或中药治疗。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:选择性白细胞吸附治疗是通过吸附性血液净化器体外去除血液中的粒细胞和单核细胞,以达到诱导UC缓解的目的。一项全国多中心临床研究纳入30例UC患者,共接受了10次选择性白细胞吸附治疗,总有效率为70.59%,且未见相关的严重不良事件^{[99]*}。有荟萃分析纳入9项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究共计686例UC患者,与传统药物相比,选择性白细胞吸附治疗显著提高了应答率($OR = 2.88$, 95% CI : 1.60 ~ 5.18)、缓解率($OR = 2.04$, 95% CI : 1.36 ~ 3.07)及更好地实现激素减停($OR = 10.49$, 95% CI : 3.44 ~ 31.93)^{[100]*}。

中药制剂具有多成分、多靶点、多途径、整体性等特点,具有治疗方法丰富、不良反应较少、应用广泛等优点,成为了近年来UC治疗药物的研究新热点^{[101]*}。一项多中心、随机、双盲安慰剂对照研究显示,清肠化湿方组与安慰剂组治疗8周的临床缓解率分别为31.48%和12.50%,差异有统计学意义^{[102]*}。针对轻中度活动期UC患者的多中心、随机、对照研究显示,中药分期序贯组与美沙拉嗪对照组治疗24周临床缓解率分别为77.5%和74.2%,症状总有效率分别为87.4%和84.9%,两组疗效差异均无统计学意义;但治疗8周时,中药分期序贯组临床症状总积分和腹胀、腹痛的改善均优于美沙拉嗪治疗^{[103-104]*}。根据《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)》建议,中药的治疗需要根据病情轻重程度采用不同的治疗方式^{[105]*}。

推荐意见 26:不推荐粪菌移植作为轻中度活动性UC常规诱导治疗方案。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:有3项小样本RCT研究对活动期UC患者进行粪菌移植治疗。一项临床试验显示,与水灌肠的安慰剂相比,粪菌移植患者缓解率更高^{[106]*};另一项临床试验发现,经鼻十二指肠管的自体粪菌移植和健康捐献者的粪菌移植临床缓解差异并无统计学意义^{[107]*},但粪菌移植调整了患者的微生物菌群,使之更加多样化并与供者更相似;第三项随机对照研究纳入了85例患者,安慰剂灌肠组和粪菌移植(来自数名供者)组每周5 d接受粪菌移植治疗共8周,结果表明粪菌移植组27%的患者达到了无激素临床和内镜缓解,而安慰剂组仅8%,两者差异有统计学意义($P = 0.02$)^{[108]*}。上述结果提示粪菌移植治疗轻中度活动性UC具有诱导缓解的治疗前景。但目前为止,粪菌移植临床应用尚存在粪便供体、输送系统、治疗持续时间和终点标准化等问题,使得研究的证据等级需要考量^[4]。

2. 中重度活动性UC的治疗

推荐意见 27:重度活动性UC建议给予口服或静脉注射糖皮质激素诱导缓解。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:住院重度活动性UC患者初始治疗推荐足量静脉或口服糖皮质激素治疗,静脉糖皮质激素治疗可选择注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40~60 mg/d,或者琥珀酸氢化可的松300~400 mg/d^{[109-110]*}。一项纳入5个RCT研究的荟萃分析显示,系统作用糖皮质激素在诱导UC临床缓解方面显

著优于安慰剂($RR=2.83, 95\%CI: 1.79 \sim 4.46$)^{[1,95]*}。门诊中重度UC患者可推荐口服糖皮质激素治疗,按泼尼松 $0.75 \sim 1.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药,其他类型全身作用糖皮质激素的剂量按相当于上述泼尼松剂量折算。达到症状缓解后开始逐渐缓慢减量至停药,注意快速减量会导致早期复发。Baron等^[111]于1962年在一项观察性研究中提出糖皮质激素剂量 40 mg/d 比 20 mg/d 更为有效。

推荐意见 28:糖皮质激素依赖的中重度活动性UC患者可联合硫嘌呤类药物以帮助激素减停,或换用IFX、VDZ治疗。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:英国的一项针对168名IBD医师的问卷调查研究结果显示,治疗糖皮质激素无效或依赖的UC患者多选择IFX(67%)、VDZ(61%)和硫嘌呤类药物(58%)^[112]。糖皮质激素依赖时可加用硫嘌呤类药物,包括硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤,我国医师使用硫唑嘌呤的经验更多。在一项开放标签研究中,糖皮质激素依赖的UC患者在使用 40 mg/d 的泼尼松龙的基础上联用 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的硫唑嘌呤治疗,6个月后,联用硫唑嘌呤的无激素缓解率和内镜缓解率均为53%^{[113]*}。另一项开放标签观察性队列研究纳入42例糖皮质激素依赖的UC患者,联用硫唑嘌呤后第12、24、36个月的无激素缓解率分别为55%、52%和45%^[114]。对激素依赖的中国UC患者,低剂量硫唑嘌呤($1.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可有效维持疾病缓解^[115]。

IFX、VDZ和乌司奴单抗有助于激素依赖的UC患者减停激素并维持临床缓解。在IFX治疗中重度UC的Ⅲ期临床研究ACT-1 & 2中,56%患者入组时正在使用激素治疗,其中38%使用相当于泼尼松剂量 $\geq 20 \text{ mg/d}$,IFX治疗30周的无激素缓解率为21.5%,显著高于安慰剂组的7.2%($P=0.007$)^{[52]*}。多项队列研究也显示了IFX治疗激素依赖UC的有效性,1年无激素缓解率为47%^{[116-117]*}。

在VDZ治疗中重度UC的Ⅲ期临床研究GEMINI 1中,纳入的患者中有53.7%入组时正在使用激素治疗,VDZ诱导治疗有效的患者继续治疗至52周的无激素缓解率为38.5%,显著高于安慰剂(13.9%),差异具有统计学意义($P<0.001$)^{[118]*}。

推荐意见 29:对传统治疗(氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫调节剂)应答不佳或不能耐受的中重度活动性UC,建议使用IFX或VDZ诱导缓解。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:多项国内外RCT及真实世界证据已证实IFX对传统治疗应答不佳或不耐受的中重度UC患者的疗效。ACT-1 & 2研究证实,IFX能快速诱导中重度UC患者实现临床应答,8周的临床应答率分别为69.4%和64.5%^{[52]*}。我国IFX Ⅲ期临床试验中共纳入12个中心99例中重度UC患者,8周临床应答率为64%,黏膜愈合率为34%^[119]。VDZ的Ⅲ期临床研究GEMINI 1结果显示,VDZ治疗中重度UC第6周的临床应答率和黏膜愈合率分别为47.1%和40.9%^{[118]*}。Narula等^[120]在一项事后分析中,纳入了3项中重度UC临床研究(ACT-1、GEMINI 1、VARSITY)中795例生物制剂初治患者,

旨在对比IFX和VDZ的短期(6周)和长期(1年)疗效,结果显示采用生物制剂初治的UC患者,IFX与VDZ有相似的临床症状改善作用,但IFX较VDZ有更高的1年无激素缓解率和内镜改善率。国际多中心、Ⅲ期、随机、双盲、双模拟VARSITY研究显示在中重度UC患者中,VDZ相比阿达木单抗在52周有更高的临床缓解率(31.3%比22.5%, $95\%CI: 2.5 \sim 15.0, P=0.006$)和黏膜愈合率(39.7%比27.7%, $95\%CI: 5.3 \sim 18.5, P<0.001$)^[121]。

推荐意见 30:IFX或VDZ可考虑作为中重度活动性UC的一线治疗方案。(证据等级:2,推荐强度:弱)

推荐理由:多个系统综述和荟萃分析均提示,中重度UC患者中IFX有诱导缓解和维持缓解的作用^[96,122-123]。2020年一项网络荟萃分析显示在生物制剂初治的中重度UC患者中,与乌司奴单抗、VDZ和托法替尼相比,IFX诱导缓解率最高($OR=4.07, 95\%CI: 2.67 \sim 6.21$)^[96]。

两项安慰剂对照的RCT研究共计纳入620例中重度活动性UC患者,VDZ诱导治疗临床缓解率更高($RR=2.14, 95\%CI: 1.03 \sim 4.43$)^[118,124*]。VICTORY研究纳入321例接受VDZ治疗的UC患者,在未接受过抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)药物治疗患者中,12个月时累积临床缓解率和内镜缓解率分别为61%和51%,累积无激素缓解率和深度缓解率分别为44%和40%,累积结肠切除术率为2%^[125]。未使用过抗TNF制剂患者中,VDZ比阿达木单抗的52周临床缓解率(34.2%比24.3%)和内镜改善率(43.1%比29.5%)更优^[121]。

推荐意见 31:生物制剂无效的中重度活动性UC患者可考虑JAK抑制剂诱导缓解。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:乌帕替尼(upadacitinib)是一种口服每日1次的选择性JAK1抑制剂,用于治疗对一种或多种抗TNF制剂应答不佳或不耐受或禁忌的中重度活动性成人UC患者。一项包括3个试验的Ⅲ期、多中心、双盲、随机对照研究[U-ACHIEVE诱导(UC1)、U-ACCOMPLISH(UC2)和U-ACHIEVE维持(UC3)]解释了乌帕替尼在中重度UC诱导和维持治疗中的安全性和有效性^{[126]*}。与安慰剂组相比,服用45 mg乌帕替尼获得临床缓解的患者显著增加(UC1:26%比5%, $95\%CI: 15.8 \sim 27.4$;UC2:34%比4%, $95\%CI: 23.2 \sim 34.7$)。与安慰剂组相比,接受乌帕替尼治疗的患者维持缓解率更高(15 mg组:42%比12%, $95\%CI: 21.7 \sim 39.8$;30 mg组:52%比12%, $95\%CI: 29.7 \sim 48.2$)^{[126]*}。

推荐意见 32:中重度活动性UC应用IFX诱导缓解治疗,如无制衡因素,建议与硫唑嘌呤联合应用。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:联合使用免疫抑制剂可能会减少IFX抗体的产生和(或)增加IFX的谷浓度,从而提高疗效^[127-128*]。抗TNF制剂与免疫抑制剂的联合治疗很重要,UC-SUCCESS研究结果表明,IFX联合硫唑嘌呤治疗比单独使用IFX更有效^[129-130]。这是一项随机、双盲、对照试验,在治疗第16周时,39.7%接受IFX和硫唑嘌呤联合治疗的患者达到无激素

缓解,而接受IFX单独治疗的患者缓解率仅为22.1%,差异具有统计学意义($P=0.017$);联合治疗组16周的无激素黏膜愈合率和完全黏膜愈合率均显著高于IFX单药组。UC-SUCCESS研究中,入组患者为既往从未使用过免疫抑制剂(占90%)或入组前至少3个月未使用过免疫抑制剂者。TREAT登记试验发现,与IFX单药治疗相比,IFX与硫唑嘌呤等免疫抑制剂联合治疗与恶性肿瘤风险增加相关^[131]。但IFX和硫嘌呤类药物联合应用时制约硫嘌呤类药物应用的因素包括:(1)药物不耐受;(2)罹患淋巴瘤,是两者长期使用的主要风险,尤其警惕男性、≥30岁患者发生肝脾T细胞淋巴瘤可能^[132];(3)活动性慢性丙型肝炎病毒感染,虽不存在绝对禁忌证,但应与肝病专家讨论后慎用^[133];(4)合并EB病毒感染,有发生淋巴瘤风险,应禁止联合应用,建议在EB病毒血清阴性患者中使用抗TNF- α 单药治疗,而不是联合硫嘌呤类药物^[133];(5)广泛的皮肤疣和(或)湿疣患者,应考虑停用硫唑嘌呤治疗^[133];(6)硫嘌呤甲基转移酶(*TPMT*)和*NUDT15*基因变异,发生骨髓抑制风险高^[134-135]。

推荐意见33:对具有2个以上如下高危因素的中重度活动性UC患者推荐早期积极治疗,包括确诊时年龄小于40岁、广泛结肠炎、内镜疾病活动严重(Mayo内镜评分=3分,UCEIS≥7分)、CRP高、低白蛋白血症。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:2019年美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)指南指出UC的治疗选择不仅应基于当前的炎症反应活动,还应考虑疾病的预后及其对患者的影响。轻度UC患者如果存在预后不良的高危因素,也应按照中重度活动性UC的方案进行治疗^[4]。

Fumery等^[136]分析了15 316例UC患者的长期病程和预后,结果显示诊断时年龄<40岁是疾病复发、手术治疗及抗TNF- α 生物制剂治疗的危险因素。一项纳入20篇研究的系统回顾和荟萃分析结果显示,广泛型结肠炎[$OR=3.68(2.39 \sim 5.69)$]、至少使用1次糖皮质激素治疗[$OR=2.10(1.05 \sim 4.22)$]和需要住院治疗[$OR=4.13(3.23 \sim 5.27)$]]的UC患者有更高的结肠切除率^[137]。Mayo内镜评分=3分,或UCEIS≥7分被定义为内镜疾病活动严重^[4]。Armuzzi等^[117]研究结果表明,Mayo内镜评分=3分是结肠切除术的独立预测因素($HR=2.77, 95\%CI: 1.09 \sim 7.05$),对此类患者应早期积极治疗。CRP、中性粒细胞与淋巴细胞的比值等可用于评估患者炎症负荷的严重程度,对UC相关结直肠癌变的风险也具有一定预测价值^[138]。研究结果显示UC诊断时CRP≥30 mg/L和急性重度患者入院治疗后第3天CRP>45 mg/L分别是结肠切除术和急诊手术的预测因素^[139]。存在以上高危因素的UC患者,应考虑早期启用激素联合免疫抑制剂或者生物制剂治疗以实现更好的预后。

推荐意见34:生物类似药适应证同原研药物。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:生物类似药也进入国内市场,如果生物类似药与原研药均做过头对头等效性研究,适应证可等同原研药

物。生物类似药可有效降低患者的治疗成本,提高了临床用药的可及性。目前国内已获批IBD适应证的生物类似药主要包括阿达木单抗生物类似药和IFX生物类似药,均在非IBD的适应证人群中开展了临床对比试验。已完成的对比研究结果显示生物类似药与原研药具有相似的药学、非临床和临床特征,具有整体相似性^[140-143]。

3. ASUC的诊治管理

推荐意见35:ASUC病情重、发展快,处理不当会危及生命。建议早期识别ASUC,及时收入院并给予积极治疗。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:ASUC是一种紧急医疗情况,可能危及生命,需要及时识别并尽早开始治疗。总的来说,有15%~25%的UC患者在其疾病自然病程的某个阶段会因急性重度疾病发作而需要住院治疗^[144-146]。根据Truelove和Witts标准将ASUC定义为每天≥6次血便,并至少具有一种全身中毒标志,循环不稳定,包括:(1)心率>90次/min;(2)体温>37.8℃;(3)血红蛋白<105 g/L;(4)ESR>30 mm/1 h。任何符合重症标准的患者应入院接受强化药物治疗。入院时,ASUC患者应行全血细胞计数、炎症标志物(CRP或ESR)、电解质、肝功能检查以及血凝、粪便培养和合并感染的检测^[147]。有研究报道CRP≥12 mg/L可以作为ESR的一个敏感和实用的替代指标,用于评估重度UC疾病活动,并且具有随年龄增长非特异性较少的优势^[148-149]。同时,当评估糖皮质激素治疗失败、住院患者结肠切除术和Mayo内镜评分等重要临床结果时,ESR>30 mm/1 h组与CRP≥12 mg/L组之间差异均没有统计学意义^[149]。

推荐意见36:对怀疑ASUC的患者,在生命体征平稳的条件下,建议24~48 h内进行直肠镜或限制性直肠乙状结肠镜检查,以明确诊断、评估病情,并排除合并感染。(证据等级:4,推荐强度:弱)

推荐理由:ASUC患者的诊断和评估包括问诊和查体,实验室检查(血常规、电解质、CRP、ESR、肝功能、肾功能、粪便常规和培养),直肠乙状结肠镜检查,Truelove和Witts评分等。此外,还需要筛选各种机会性感染和并发症。迅速诊断,筛选各种感染和并发症对于ASUC患者至关重要。由于存在穿孔的风险,不推荐ASUC患者行全结肠镜检查,特别是使用糖皮质激素的患者^[150],建议在24 h内进行无肠道准备的乙状结肠镜检查 and 活检以明确诊断并排除CMV感染^[151-152]。乙状结肠镜检查可确诊重度UC并有助于排除感染,特别是CMV感染^[153-154]。

推荐意见37:建议ASUC患者补液,维持水、电解质、酸碱平衡,纠正贫血、低白蛋白血症,检查并治疗合并艰难梭菌、CMV等机会性感染。(BPS)

实施建议:ASUC容易存在低钾、低白蛋白血症,需要维持电解质、酸碱平衡,纠正低蛋白、贫血^[155-156]。同时,ASUC容易合并艰难梭菌、CMV感染,近期也发现真菌感染^[139,157]。通过血液、粪便及结肠镜检查对于明确合并感染非常重要。应尽快进行粪便培养和检查,以排除致病菌的感染,如艰难

梭菌可以通过PCR核酸检测、毒素检测,CMV病毒可以通过血清学检测、病理学检查,同时有研究认为内镜下深凿样溃疡、不规则溃疡及铺路石征对CMV肠炎有预测价值,且深凿样溃疡与包涵体数量呈正相关性^[158]。如果有合并感染,应进行相应处理。病情严重者暂禁食,予胃肠外营养。

推荐意见 38:确诊ASUC的患者,不应因可疑合并感染结果未回报,推迟糖皮质激素或生物制剂使用时间,但需要在抗感染和临床密切监测下使用。(证据等级:3,推荐强度:弱)

推荐理由:合并机会性感染的UC患者被证实较未感染者有更差的预后,建议ASUC患者入院后采取粪便培养及艰难梭菌等感染检测^[159]。Navaneethan等^[160]研究认为,合并艰难梭菌感染的UC患者有更高的结肠切除率(35.6%比9.9%, $P<0.001$)。在一项加拿大的回顾性研究中,结果显示合并艰难梭菌感染的重度UC患者较未合并感染者5年累积死亡率更高(27%比14%, $P<0.0001$)^[161]。考虑到合并感染对ASUC病情进展的影响,2019年英国胃肠病学学会指南提出,如果ASUC患者被确诊或怀疑合并艰难梭菌感染但结果未回报,不应因此推迟糖皮质激素使用时间,可以考虑同时抗感染治疗^[7]。

推荐意见 39:ASUC患者忌用止泻剂、抗胆碱能药物、阿片类制剂、NSAIDs等,以避免诱发结肠扩张。(证据等级:3,推荐强度:弱)

推荐理由:NSAIDs与近1/3的IBD患者的疾病复发和入院治疗相关。Takeuchi等^[162]报道显示,IBD患者使用非选择性NSAIDs后,17%~28%的患者在9d内出现症状复发,与之对应的是使用对乙酰氨基酚的患者未见早期复发。阿片类制剂和抗胆碱能药物可能导致结肠扩张以及其他毒性,均与不良预后如感染风险及死亡相关,因此应当避免使用。Lichtenstein等^[163]($HR=1.79$, 95%CI:1.29~2.48)和Colombel等^[164]($HR=2.76$, 95%CI:2.06~3.72)均在前瞻性队列中报道了阿片类药物的使用可能会增加IBD患者的严重感染风险。

推荐意见 40:ASUC患者不推荐常规使用广谱抗菌药物,但是对中毒症状明显或局部腹膜炎者可考虑静脉使用广谱抗菌药物。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:2020年AGA指南推荐“住院ASUC不合并胃肠感染的患者,抗生素辅助治疗不优于无抗生素治疗”^[165]。合并感染的情况下,研究显示中重度UC患者中,口服环丙沙星2周^[166]或静脉应用甲硝唑4周^[167]并未使患者临床获益更多。Burke等^[168]通过RCT研究报道口服妥布霉素7d可以改善ASUC患者3~4周后的临床结局,症状缓解率高于安慰剂组(74%比43%, $P=0.008$)。

推荐意见 41:ASUC患者活动期血栓形成风险增加,建议监测凝血功能,无明显禁忌者可考虑预防性应用低分子肝素降低血栓形成风险。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:多国研究曾报道IBD患者相较健康人群有2~3倍的静脉血栓发生率^[169-171]。2017年中国的一项全国多中心回顾性研究对我国IBD患者合并静脉血栓的情况展

开调查,结果显示静脉血栓发生率为41.45/10万人年,其中最常见血栓类型为下肢深静脉血栓,占54.17%,其次为肺栓塞,占12.5%^[172]。大量文献显示重度UC患者活动期血栓形成风险增加,静脉血栓的发生与疾病的活动度密切相关,且住院患者中有更高的比例出现静脉血栓^[173-175]。Harvey等^[176]研究表明,对于需住院治疗的IBD患者,长期住院、高龄、男性、急诊入院均为发生静脉血栓的风险因素。在巴西的一项观察性研究中,439例UC患者中有5.1%合并静脉血栓,其中超过一半的患者处于UC疾病活动期,合并血栓患者较未合并者死亡率更高(10.71%比1.45%, $OR=8.0$)^[177]。

一项纳入2788例IBD患者的回顾性研究显示,对住院的IBD患者预防性使用抗血栓治疗与出院后更低血栓发生率相关($HR=0.46$, 95%CI:0.22~0.97)^[178]。在ACG 2019年发布的UC指南、2021年发布的预防IBD患者血栓事件的国际共识以及2018年欧洲克罗恩和结肠炎组织(ECCO)2022年发布的UC指南中,均建议对住院的IBD患者包括ASUC患者预防性使用抗血栓治疗,其中低分子肝素通常是抗血栓的首选治疗药物^[4,179-180]。

推荐意见 42:如无明显禁忌证,ASUC初治患者治疗首选糖皮质激素,甲泼尼龙40~60 mg/d,或氢化可的松300~400 mg/d,剂量加大不会增加疗效,但剂量不足会降低疗效。如既往反复激素治疗,有激素依赖或激素抵抗,可首选生物制剂治疗。(证据等级:3,推荐强度:弱)

推荐理由:静脉注射糖皮质激素是ASUC患者最主要的治疗方式,如无明显禁忌证(如急性上消化道出血、严重的精神类疾病和癫痫、近期做过手术等),则建议为ASUC患者的首选治疗方案。Turelove和Witts曾通过一项RCT研究证实使用糖皮质激素治疗可以使41%的ASUC患者实现临床缓解,死亡率降低,且未增加不良事件发生率^[50*,181]。目前的指南共识建议使用甲泼尼龙40~60 mg/d,或氢化可的松300~400 mg/d^[7]。Turner等^[109]通过回顾1974~2006年间的ASUC研究发现,当甲泼尼龙剂量高于60 mg/d时,并不会提高治疗效果,但剂量不足会导致疗效降低,因此,在使用激素期间应注意剂量的控制。

推荐意见 43:ASUC患者糖皮质激素治疗无效时要警惕机会性感染,一旦合并艰难梭菌感染和CMV结肠炎,应给予积极的药物治疗。(BPS)

实施建议:基于人群的研究显示,IBD患者的艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)发生率是非IBD人群的5倍以上^[133,182]。治疗艰难梭菌感染的药物有甲硝唑和万古霉素等。对于非重症CDI,口服万古霉素(125 mg/次,4次/d)和非达霉素(200 mg/次,2次/d)10 d同样有效。两项RCT显示,对于首发CDI,口服万古霉素的临床治愈效果优于甲硝唑^[183-184]。非达霉素是一类窄谱抗生素,在首发CDI患者中的临床应答率不劣于万古霉素^[185-186]。而口服甲硝唑,也可用于万古霉素或非达霉素门诊处方受限的情况^[187]。对于重症CDI,可在口服万古霉素(500 mg/次,4次/d)基础上加用静脉注射甲硝唑(500 mg/8 h),治疗10 d。Rokas等^[188]发现,对暴

发性或重症 CDI,使用万古霉素联合甲硝唑相较于单用万古霉素的死亡率更低(15.9%比36.4%, $P=0.03$)。CDI复发的治疗包括口服万古霉素、非达霉素,粪菌移植和 bezlotoxumab(一类靶向艰难梭菌毒素 B 的单克隆抗体)。对于 CDI 首次复发,建议按照逐渐减量万古霉素的方法(标准万古霉素疗程 10~14 d,然后每 1~2 周减少 25%~50% 剂量,继续 125 mg 剂量持续 2~4 周)^[189]。两项 RCT 的数据显示,治疗首次复发的 CDI,非达霉素亦不劣于万古霉素^[190]。对于多次复发的 CDI,可通过粪菌移植治疗,在非 IBD 患者及 IBD 患者的观察性研究和 RCT 中,粪菌移植后 CDI 复发的预防率为 70%~90%^[191-192]。此外,非 IBD 人群的 RCT 研究证实 bezlotoxumab 可以降低 CDI 的复发率^[193]。

并发 CMV 结肠炎会使活动性 IBD 的预后恶化^[133]。一项 257 例 UC 患者为期 10 年的回顾性队列研究显示,CMV 结肠炎是住院和手术的独立预测因素($HR=2.27$,95% CI :1.12~4.60)^[194]。治疗 CMV 结肠炎的药物有更昔洛韦和膦甲酸钠等。静脉注射更昔洛韦(每次 5 mg/kg,2 次/d,持续 5~10 d),然后注射缬更昔洛韦(900 mg/d,直到完成 2~3 周的疗程),是首选的治疗方法^[195]。根据患者的治疗反应决定是否及早过渡到口服给药。膦甲酸钠类药物可用于对更昔洛韦不耐受或耐药的患者^[133]。

推荐意见 44:在静脉使用足量糖皮质激素治疗 3 d(可适当延长至 5~7 d)仍然无效时,应考虑挽救治疗。(证据等级:3,弱推荐等级:弱)

推荐理由:静脉糖皮质激素应答的疗效预测对早期进行药物挽救疗法或手术治疗及尽量减少不良后果具有重要作用,其中 Travis 等^[196]和 Ho 等^[197]报道了预测工具并进行验证。Travis 等^[196]开发并验证的 ASUC 风险预测工具 Oxford 标准:排便>8 次/d;或排便 3~8 次/d 且 CRP 水平>45 mg/L,阳性预测值达 85%。对于满足 Oxford 标准的 ASUC 患者,应考虑转换环孢素、IFX、他克莫司及手术等转化治疗方案。对于第 3 天不满足 Oxford 标准但尚无“好转”迹象的患者,需要继续静脉糖皮质激素治疗,在第 6~8 天再进行评估。随后 Ho 等^[197]通过预测系统认为,在糖皮质激素治疗第 3 天的平均排便次数、结肠扩张程度、低白蛋白血症和贫血为静脉糖皮质激素治疗无效的预测因素。后续研究发现两种模式在预测患者糖皮质激素治疗失败需要二线药物拯救或手术治疗的相当^[139]。

对静脉糖皮质激素治疗无效(激素抵抗)的重度 UC 患者,环孢素或 IFX 等转化治疗的应答率分别为 40%~54% 和 46%~83%^[157],仍有相当一部分患者对转化治疗无效而最终被迫接受手术。在药物无效后再行手术治疗的风险大大增加^[198],而延迟手术的时间是重度 UC 患者并发症发生率及病死率增加的独立危险因素^[199]。

推荐意见 45:糖皮质激素治疗 ASUC 无效即可进行药物转换,挽救治疗药物包括如 IFX、环孢素等。(证据等级:2,推荐强度:强)

推荐理由:可用于糖皮质激素治疗无效的转换药物有

IFX、环孢素、他克莫司和小分子药物如托法替布、乌帕替尼等。具体应用如下。

(1) IFX 是首个用于 ASUC 挽救治疗也是唯一具有 RCT 证据的生物制剂。与安慰剂相比,IFX 单药剂量 4~5 mg/kg 治疗激素难治性重度或中度 UC 3 个月时结肠切除手术率有明显下降(7/24 比 14/21, $P=0.017$)^[200]。IFX 较环孢素治疗 7 d 内 Lichtiger 评分下降更快,治疗 98 d 失败率分别为 54% 和 60%,差异无统计学意义($P=0.52$)^[201]。英国 CONSTRUCT 研究也显示两组在生存质量、结肠切除率、死亡率和严重不良反应发生率中差异均无统计学意义^[202]。一项荟萃分析显示,IFX 治疗 ASUC 患者较环孢素短期治疗应答更佳,12 个月结肠切除率及不良反应发生率均显著更低^[203]。总之,不管是 IFX 或环孢素都可以作为激素抵抗的重度 UC 的转换治疗用药,但鉴于 IFX 的易用性、耐受性、可用于维持治疗及不需要常规进行药物浓度监测,临床医师更倾向于使用 IFX。IFX 挽救治疗无应答的预测因素包括 CRP 水平高、白蛋白低、内镜下表现更重等,建议及时评估临床和生化参数,尤其关注第 1、3 和 12 个月随访及第 3 个月的内镜评估^[157]。如患者存在以上 IFX 挽救治疗应答差的预测因子,则建议采用包括硫唑嘌呤和 IFX 联用在内的强化维持方案。

(2) 环孢素是首个用于激素抵抗的 ASUC 治疗的药物,其短期疗效报道在 64%~86%^[204]。对于环孢素治疗有效的患者可过渡为口服治疗,6-巯基嘌呤在 3~6 个月开始使用以达到逐步停用环孢素而维持缓解的目的。我国前瞻性随机对照临床研究显示 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 和 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的环孢素临床疗效相似。研究显示,以往服用过硫唑嘌呤类药物者应用环孢素的短期和长期疗效显著差于未使用过硫唑嘌呤类药物者。环孢素治疗相关不良反应包括高血压病、机会性感染、肾毒性、癫痫发作、感觉异常、低钾血症、低钙血症、低镁血症和牙龈增生。因此,推荐常规监测血药浓度、肝肾功能及血清镁、胆固醇等。有效者待症状缓解,改为继续口服使用一段时间(不超过 6 个月),逐渐过渡到硫唑嘌呤类药物维持治疗。

(3) 他克莫司作用机制与环孢素类似,也属于钙调磷酸酶抑制剂。研究显示,他克莫司治疗重度 UC 的短期疗效基本与环孢素相同,UC 患者治疗 44 个月的远期无结肠切除率累积为 57%,日本对照试验显示其在 2 周时治疗有效率为 50%~68%^[205]。其不良反应发生率低。

(4) 小分子药物包括托法替布和乌帕替尼也有报道用于 ASUC 治疗。托法替布是一类口服的非选择性 JAK 抑制剂,目前尚未在国内获批为 UC 适应证,但鉴于其在大型三期临床试验 OCTAVE 中的疗效,特别是事后分析显示其在使用后 3 d 内显著减少便次及直肠出血等核心症状,使其具有在 ASUC 中作为挽救治疗手段的潜力,尤其对于既往经历过抗 TNF- α 治疗的患者^[206]。须注意使用托法替布可能引起患者出现血栓的风险增加,因此对于合并至少一项心血管危险因素的患者,需谨慎使用高剂量托法替布,并监测血栓、带状疱疹等不良反应事件的发生^[207]。乌帕替尼是选择性 JAK1 抑

制剂,国内获批用于经历过至少1种抗TNF- α 制剂治疗失败的中重度活动性UC成人患者,具有较好疗效^[126]。

推荐意见 46:ASUC患者治疗过程中均建议与外科医师和患者密切沟通,以权衡药物挽救治疗或立即手术的利弊。对中毒性巨结肠患者推荐早期进行手术治疗。(证据等级:2,推荐强度:弱)

推荐理由:在一次或多次严重恶化后,有30%~40%的ASUC患者将接受结肠切除,10%~20%的ASUC患者在首次入院时就需要进行手术干预^[146, 208-210]。标准的初始治疗包括静脉注射糖皮质激素。然而,约30%的患者对治疗没有反应^[109]。病情进展迅速或药物治疗后没有明显改善,强烈建议进行手术干预,以避免紧急手术相关的围手术期并发症^[198, 211-212]。在限期手术的情况下,最好采用分阶段手术。ASUC患者的早期结肠切除术与围手术期结局的显著改善有关,现在已被广泛接受^[213-214]。

中毒性巨结肠被定义为结肠的全部或节段性非阻塞性扩张(直径 ≥ 5.5 cm)伴全身毒性。风险因素包括低钾血症、低镁血症、肠道准备和止泻药物^[215]。更早识别重度UC以及更积极的临床综合管理和更早手术治疗可降低UC伴发中毒性巨结肠的发生率和病死率。入院当天需要IBD团队中经验丰富的结直肠外科医师参与,充分知情沟通,在一个有限的治疗机会窗内病情如若没有快速改善,有必要行早期结肠切除术^[216]。

4. 维持治疗和癌变监测

推荐意见 47:UC是一种慢性疾病,容易复发,达到临床症状缓解、炎症指标正常、内镜下黏膜愈合后,多数患者仍建议长期维持治疗。(证据等级:1,推荐强度:强)

(1) 维持治疗药物

推荐意见 48:对于轻度活动性直肠型UC,5-ASA诱导缓解后建议选择 $\geq 0.5 \sim 1.0$ g/d美沙拉嗪栓或 ≥ 2 g/d美沙拉嗪口服(不超过4 g/d)维持治疗。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:使用5-ASA维持可以减少轻中度UC的复发。有荟萃分析纳入了4项安慰剂对照的临床研究以评估直肠使用美沙拉嗪维持治疗的疗效,直肠使用美沙拉嗪维持治疗12个月,可获得相比安慰剂更高的临床缓解率(62%比30%, $RR=2.22$,95%CI:1.26~3.90, $P<0.01$)^[217]。有2项RCT研究在306例患者中评估了口服美沙拉嗪维持治疗48~52周的疗效,相比安慰剂,口服美沙拉嗪可更有效维持临床缓解($RR=1.54$,95%CI:1.11~2.14),内镜缓解差异没有统计学意义($RR=1.20$,95%CI:1.00~1.44)^[1]。美沙拉嗪有多种剂型,对于病变范围较为局限的UC更推荐局部用药^[218]。

美沙拉嗪相比柳氮磺吡啶有更低的不良事件风险,且不同剂型的不良事件发生率差异无显著统计学意义^[219]。美沙拉嗪的不良事件发生率约为15%,最常见的不良事件为恶心、腹痛、腹泻和头痛;严重不良事件罕见,主要包括白细胞减少症、粒细胞缺乏症、血小板减少症、再生障碍性贫血、肝炎、多关节炎、神经系统表现和心包炎^[220]。长期使用美沙拉嗪被认为是较安全的,需要关注的是肾脏毒性,发生率 $\leq 0.5\%$ 。

因此,使用美沙拉嗪的患者建议定期监测肌酐和进行尿常规检测^[221]。

推荐意见 49:对于轻度活动性左半结肠型UC,5-ASA诱导缓解后建议选择 $\geq 1 \sim 2$ g/d美沙拉嗪灌肠液或栓,或(和) ≥ 2 g/d美沙拉嗪口服(不超过4 g/d)维持治疗。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:美沙拉嗪栓仅能递药至直肠内20 cm处,而灌肠液可以递药至结肠脾曲处,故可适用于左半结肠型UC^[221]。维持治疗期间直肠使用美沙拉嗪的剂量在1 g/次、每周3次到1 g/d之间。5-ASA维持治疗期间出现临床复发的患者,需要接受更高剂量的5-ASA治疗(> 1 g/d)才能达到缓解^[1]。研究显示,使用至少1.2 g/d的美沙拉嗪维持治疗可能与结直肠癌风险降低相关^[222]。依从性是使用美沙拉嗪的最大问题^[223]。多项研究证实每天1次顿服美沙拉嗪和分次服用等效^[224],因此每天口服1次的给药方案可作为首选^[225]。

推荐意见 50:对于轻度活动性全结肠UC,5-ASA诱导缓解后建议选择 ≥ 2 g/d美沙拉嗪口服维持治疗,高剂量维持治疗效果优于低剂量。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:美沙拉嗪制剂的量效关系还未完全建立,最新的分析显示5-ASA有剂量越高、疗效越强的趋势,使用较高剂量的患者比使用低剂量的患者有更长的维持缓解时间[(175.0 \pm 126.0) d比(129.0 \pm 95.3) d, $P<0.001$],对于广泛性UC,这种获益更为明显[(143.0 \pm 71.6) d比(47.3 \pm 37.2) d, $P<0.05$]^[226]。一项纳入7篇RCT研究的荟萃分析显示,相比低剂量,口服至少2 g/d的5-ASA制剂会有更高的临床获益^[79]。根据目前的研究和国外指南,口服美沙拉嗪的剂量需要达到至少2 g/d^[1]。

推荐意见 51:对于激素无效或依赖的轻中度活动性UC,可使用免疫抑制剂、生物制剂、小分子药物维持缓解。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:免疫抑制剂(硫唑嘌呤、沙利度胺等)、生物制剂(IFX、VDZ)以及小分子药物(托法替布、乌帕替尼等)适用于激素无效或依赖者。欧美推荐硫唑嘌呤的目标剂量为1.5~2.5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹。我国相关文献数据显示,低剂量硫唑嘌呤[(1.23 \pm 0.34) mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹]对激素依赖或无效的UC患者有较好的疗效和安全性,但这篇文献证据等级较弱。另外对激素依赖UC患者,低剂量(1.3 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)硫唑嘌呤可有效维持疾病缓解^[115]。沙利度胺对激素依赖或无效的UC患者具有较好的诱导和维持缓解作用,但鉴于其不良反应,多从小剂量起始,维持剂量在50~200 mg/d。一项国内单中心回顾性研究显示,对激素依赖或无效的UC患者沙利度胺的总体诱导缓解率可达到60%,维持缓解率和黏膜愈合率均可达到83.3%,维持缓解时间长且80%维持缓解的患者成功停用激素^[78]。当激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖或不能耐受上述药物治疗时,可考虑生物制剂治疗。各项国际指南中皆推荐生物制剂(IFX、VDZ、乌司奴单抗等)用于维持缓解^[1,6-7]。系统综述及荟萃分析显示各种生物制剂及小分子药物在维持缓解方面均优于安慰剂(IFX: $RR=2.25$,95%CI

为1.67~3.05;VDZ:RR=2.31,95%CI为1.63~3.28)^{[96,119]*}。

推荐意见 52:对于中重度活动性UC及ASUC,不建议糖皮质激素维持治疗。(证据等级:3,推荐强度:强)

推荐理由:考虑到长期使用的严重不良反应,糖皮质激素只能用于诱导缓解而不用于维持治疗,如使用糖皮质激素诱导缓解,则建议使用5-ASA、硫嘌呤类免疫抑制剂^[114]或生物制剂以实现激素减撤及维持缓解^[227]。激素的疗程应在6~8周内实现减停,且无激素缓解是UC重要的治疗目标^[228]。2019年ACG指南建议对UC患者治疗需达到黏膜愈合,以增加持续无激素缓解的可能性,防止住院和手术^[4]。

研究表明,对于达到黏膜愈合(Mayo内镜评分≤1分)的患者,可以使用5-ASA进行维持治疗,且达到Mayo内镜评分=0分的患者比Mayo内镜评分=1分的患者具有更高的维持缓解率^[229]。

推荐意见 53:对于中重度活动性UC及ASUC患者,生物制剂或小分子药物诱导缓解后建议继续生物制剂或小分子药物维持治疗。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:UC患者如使用生物制剂实现了诱导缓解,建议使用同一种生物制剂来进行维持缓解^[1]。多项RCT证据支持IFX^[52]、VDZ^[118]、乌司奴单抗^[230]等生物制剂和小分子药物^[126]在维持缓解、黏膜愈合等方面优于安慰剂。

(2)癌变监测

推荐意见 54:建议起病8~10年的所有UC患者均应行1次结肠镜检查,以确定当前病变的范围。如为蒙特利尔分型E3型,则此后隔年行结肠镜复查,起病20年后每年行结肠镜复查;如为E2型,则从起病15年开始隔年行结肠镜复查;如为E1型,无需结肠镜监测。合并原发性硬化性胆管炎者,从该诊断确立开始每年行结肠镜复查。(证据等级:3,推荐强度:强)

推荐理由:对于病变范围大于直肠的UC患者,应在诊断后8年开始筛查和随后的结肠镜检查以评估肠黏膜有无癌变或异型增生。根据UC患者结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的综合危险因素和既往结肠镜检查结果,每1~5年进行1次结肠镜监测。确定监测时间间隔时还要综合考虑患者的偏好、是否存在多发性炎症后息肉(通常称为“假性息肉”)、年龄和共患病、检查的准确性和完整性等因素。(1)对UC癌变低风险者:如果广泛结肠炎无内镜或组织学活动性炎症,左半结肠炎影响<50%的结肠,则在5年内进行下一次监测^[231]。(2)对UC癌变中风险者:如果广泛结肠炎伴有轻度活动的内镜或组织学炎症或炎症后息肉或年龄≥50岁的一级亲属患有结直肠癌家族史,则在3年内进行下一次监测。(3)对UC癌变高风险者:如果广泛结肠炎伴中度或重度内镜或组织学炎症,或过去5年伴有狭窄或异型增生或原发性硬化性胆管炎,或年龄<50岁的一级亲属患有结直肠癌家族史,则1年后进行下一次监测^[7,232]。

如果既往有结肠切除和回肠造口,或结肠切除和回肠直肠吻合,保留的直肠应进行监测检查。目前没有药物足以预防异型增生或CRC,以避免结肠镜监测。由于证据不足,不

建议将粪便DNA检测和虚拟结肠镜检查用于UC相关肿瘤的筛查或监测。

推荐意见 55:癌变、平坦黏膜上的高度异型增生建议行全结肠切除;平坦黏膜上的低度异型增生建议由2名经验丰富的病理学专家明确,进而可由经验丰富的专家进行内镜下切除治疗或行全结肠切除,或3~6个月后随访,如仍为同样改变亦可行全结肠切除;隆起型肿块上发现异型增生而不伴有周围平坦黏膜上的异型增生,可予内镜下肿块摘除,之后密切随访,如无法行内镜下摘除则行全结肠切除。(证据等级:1,推荐强度:强)

推荐理由:UC患者接受标准结肠镜监测时,建议使用亚甲基蓝或靛蓝胭脂红的染色内镜来识别异型增生^{[233]*}。在用高清结肠镜时,则建议采用窄带光谱内镜成像或亚甲基蓝或靛蓝胭脂红染色内镜检查来识别异型增生。结肠镜检查时应注意识别增生性和异常形态的病变,并进行有针对性的活检。内镜下多灶的病变,须清楚地标记其位置和肠段。UC中的大多数肿瘤可以通过标准或高清白光内镜检查识别出来。目前尚不清楚在UC的结肠镜监测期间是否仍需要多节段随机活检。UC相关肿瘤的病理诊断应由有胃肠道病理诊断经验的病理学专家进行,肿瘤确定应由另一位经验丰富的病理学专家进行复审^[234-235]。当不同部位的UC异型增生都已被完全切除,则不必行全结肠切除术。如不手术,随后的结肠镜监测应在缩短的间隔时间内进行。

当UC异型增生不能切除或呈多灶性时,患者应行全结肠切除术。患有广泛炎症性息肉的UC患者可能无法获得充分观察,应注意并予更频繁的监测或给予手术治疗。对内镜下可切除的息肉样^{[236]*}或非息肉样^[237]异型增生病变,在完全切除病变后建议行结肠镜监测,而不是全结肠切除术。对于内镜下不可见的异型增生患者,建议转诊给具有IBD监测专业知识的内镜医师,使用色素内镜和高清结肠镜检查^{[238]*}。如果异型增生病变由于程度或多样性而不能完全切除,应由多学科团队(MDT)讨论确定患者最终的治疗方法,包括手术选择^[4,12]。

六、展望

UC的治疗经历了几个阶段的演变,首先是内科保守治疗与手术治疗之间的争执,随着对UC发病机制的深入研究,人们逐渐认识到药物治疗是UC治疗的主要方式。20世纪30年代引入氨基水杨酸制剂,50年代引入糖皮质激素,60年代引入免疫抑制剂,UC的死亡率和结肠切除率逐渐下降。氨基水杨酸制剂在轻中度UC治疗中处于一线地位。但近几年来理念有所变化,对于慢性反复发作并存在本共识中提到的中重度UC高危因素时,建议可参考中重度UC的治疗方案。糖皮质激素是中重度UC的一线治疗药物,在近年多个共识意见中,将糖皮质激素和生物制剂放在并列的位置,但这个论点需要更多高质量循证证据支持。另外必须关注的是,在ASUC中,静脉糖皮质激素的地位仍未能被替代。免疫抑制剂主要是在糖皮质激素依赖的人群中应用,如硫唑嘌呤、沙利度胺等。由于药物长期应用的不良反应风险,在多

个共识意见和临床应用中,单用免疫抑制剂维持UC缓解有逐步淡化的趋势,多建议与生物制剂联合应用。但我们需要清醒地认识到,单用免疫抑制剂在UC维持治疗中的循证证据较强,因此仍不失为有效的治疗手段。

2005年IFX被批准用于UC治疗,开启了UC治疗的生物制剂和小分子制剂时代,IFX、阿达木单抗、VDZ、乌司奴单抗、托法替布、乌帕替尼等药物展现了良好的疗效。本共识意见对这些药物有所介绍。随着对药物疗效和安全性的不断认识,针对反复发作的中重度UC患者,生物制剂逐步从二线治疗进入一线治疗。对于ASUC,目前激素无效的转换药物当属IFX和静脉环孢素的证据最充分。现已有个案报道证实小分子药物JAK抑制剂(如托法替布和乌帕替尼)作为IFX治疗无效的转换药物可能获益,但仍需大规模试验证实。目前我国获批可用于UC的药物有IFX、VDZ和乌帕替尼。

治疗UC的新型药物也不断涌现,其中针对白细胞介素23这一UC致病通路中重要细胞因子靶点的,就已有3种单抗药物(guselkumab、risankizumab、mirikizumab)被美国食品和药品监督管理局批准用于临床治疗UC。1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)是一种内源性溶血磷脂分子,通过结合G蛋白耦联受体1-磷酸鞘氨醇受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)1~5参与多种生理过程。S1P/S1PR1能够介导T细胞迁出胸腺、外周淋巴器官及在非淋巴组织中的迁移。S1PR激动剂奥曲莫得(ozanimod)和伊曲莫得(etrasimod)也已获得美国FDA批准用于临床治疗UC。这些药物在我国的Ⅲ期临床试验正在进行中。

总之,目前可选择治疗UC的药物越来越多,但鉴于UC病情变化大,易于合并感染、血栓、癌变风险等的复杂性,在药物的选择方面建议仔细考量,权衡利弊,纳入药物经济学因素综合判断,合理选择恰当药物,使患者利益最大化。未来期待国内UC的诊断和治疗临床实践更加规范,在共识和指南的制定中有更多循证证据等级高的中国数据。

指南编写组专家名单(按姓氏汉语拼音排序)

起草小组专家:

梁洁(空军军医大学西京医院消化病医院)、钱家鸣(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科)、王玉芳(四川大学华西医院消化内科)、吴开春(空军军医大学西京医院消化病医院)、夏君(宁波诺丁汉大学GRADE中心)、杨红(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科)

专家组成员:

曹倩(浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化内科)、陈旻湖(中山大学附属第一医院消化内科)、陈宁(北京大学人民医院消化内科)、陈焰(浙江大学医学院附属第二医院消化内科)、董卫国(武汉大学人民医院消化内科)、窦艳(解放军总医院消化内科)、杜奕奇(海军军医大学第一附属医院消化内科)、高翔(中山大学附属第六医院消化内科)、韩玮(安徽医科大学第一附属医院消化内科)、何瑶(中山大学附属第一医院消化内科)、胡品津(中山大学附属第六医院消化内科)、胡益群(厦门大学附属中山医院消化内科)、黄梅芳(武汉大学中南医院消化内科)、霍丽娟(山西医科大学第一医院消化内科)、李

瑾(中山大学附属第八医院消化内科)、李军(北京大学第三医院消化内科)、李俊霞(北京大学第一医院消化内科)、李延青(山东大学齐鲁医院消化内科)、李毅(解放军东部战区总医院普通外科)、李玥(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科)、梁洁(空军军医大学西京医院消化病医院)、刘小伟(中南大学湘雅医院消化内科)、刘玉兰(北京大学人民医院消化内科)、刘占举(同济大学附属第十人民医院消化内科)、缪应雷(昆明医科大学第一附属医院消化内科)、牛俊坤(昆明医科大学第一附属医院消化内科)、欧阳钦(四川大学华西医院消化内科)、钱家鸣(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科)、冉志华(上海健康医学院附属周浦医院消化内科)、施嫣红(同济大学附属第十人民医院消化内科)、孙菁(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科)、田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、汪芳裕(解放军东部战区总医院消化内科)、王化虹(北京大学第一医院消化内科)、王晓艳(中南大学湘雅三医院消化内科)、王英德(大连医科大学附属第一医院消化内科)、王玉芳(四川大学华西医院消化内科)、魏艳玲(陆军特色医学中心消化内科)、吴开春(空军军医大学西京医院消化病医院)、吴小平(中南大学湘雅二医院消化内科)、杨红(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科)、张红杰(江苏省人民医院消化内科)、张虎(四川大学华西医院消化内科)、张晓岚(河北医科大学第二医院消化内科)、张晓琦(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科)、张亚历(南方医科大学南方医院消化内科)、赵赛(宁波诺丁汉大学GRADE中心)、郑鹏远(郑州大学第五附属医院消化内科)、郑青(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科)、郑长清(中国医科大学附属盛京医院消化内科)、郑敏(中山大学附属第六医院消化内科)、钟捷(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科)、朱兰香(苏州大学附属第一医院消化内科)、朱良如(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科)、朱维铭(江苏省中医院肛肠科)

利益声明 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment [J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(1): 2-17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab178.
- [2] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO - ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications [J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(2): 144-164. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijy113.
- [3] Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO - ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 2: IBD scores and general principles and technical aspects [J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(3): 273-284. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijy114.
- [4] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3): 384-413. DOI: 10.14309/ajg.000000000000152.
- [5] Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild- to -moderate ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(3): 748-764. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.

- [6] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (5) : 1450 - 1461. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.006.
- [7] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. *Gut*, 2019, 68 (Suppl 3): s1-s106. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318484.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2018, 2(3):173-190. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005.
Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease (2018, Beijing) [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2018, 2 (3) : 173 - 190. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005.
- [9] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病外科治疗专家共识[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2020, 4(3): 180-199. DOI:10.3760/cma.j.cn101480-20200617-00067.
Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on surgery for inflammatory bowel disease [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2020, 4(3) : 180 - 199. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20200617-00067.
- [10] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中华医学会肠外与肠内营养学分会胃肠病与营养协作组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(第二版)[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2018, 2(3) : 154-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.004.
Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Gastroenterology and Nutrition Cooperative Group, Parenteral and Intestinal Nutrition Branch, Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on nutrition support therapy in inflammatory bowel disease (the second edition) [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2018, 2 (3) : 154 - 172. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 2096 - 367X.2018.03.004.
- [11] 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2021, 5(3) : 193-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20210702-00052.
Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of China; Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus on biological agents in treating patients with inflammatory bowel disease [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2021, 5 (3) : 193 - 206. DOI:10.3760/cma.j.cn101480-20210702-00052.
- [12] 梁洁, 周禾, 杨红, 等. 炎症性肠病多学科团队诊疗模式的共识意见[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2021, 5(4): 276-283. DOI:10.3760/cma.j.cn101480-20210701-00051.
- Liang J, Zhou H, Yang H, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment model of inflammatory bowel disease multidisciplinary team in China [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2021, 5(4) : 276 - 283. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20210701-00051.
- [13] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组病理分组, 叶子茵, 肖书渊, 等. 中国炎症性肠病病理诊断专家指导意见[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2021, 5(1) : 5-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20200731-00086.
Pathology Group, Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, Ye ZY, Xiao SY, et al. Experts guideline on pathological assessment of inflammatory bowel disease in China [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2021, 5 (1) : 5 - 20. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20200731-00086.
- [14] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病妊娠期管理的专家共识意见[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2019, 3 (4) : 284-295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.04.003.
Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2019, 3(4) : 284 - 295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.04.003.
- [15] 中华医学会儿科学分会消化组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(7) : 501-507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.07.002.
The Subspecialty Group of Gastroenterology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Clinical Nutrition, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and management of pediatric inflammatory bowel disease [J]. *Chin J Pediatr*, 2019, 57(7) : 501 - 507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.07.002.
- [16] Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis [J]. *Gut*, 1988, 29(3) : 342-345. DOI:10.1136/gut.29.3.342.
- [17] Seo M, Okada M, Maeda K, et al. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93 (11) : 2124-2129. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00607.x.
- [18] Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009, 18(2) : 157-162.
- [19] Park SM, Han DS, Yang SK, et al. Clinical features of ulcerative colitis in Korea [J]. *Korean J Intern Med*, 1996, 11 (1) : 9-17. DOI:10.3904/kjim.1996.11.1.9.
- [20] Shao S, Huang M, Zhang H, et al. A retrospective analysis of clinical features and treatment of the inflammatory bowel disease in China [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3587-3597. DOI: 10.

- 2147/JIR.S353329.
- [21] Wang Y, Ouyang Q, APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(9): 1450-1455. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x.
- [22] Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9573): 1641-1657. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X.
- [23] Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 647-654. DOI: 10.1038/ajg.2008.74.
- [24] Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161 (4): 1118-1132. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.
- [25] Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1): 110-119. DOI: 10.1038/ajg.2010.343.
- [26] Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, et al. Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: a review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting [J]. *Thromb Res*, 2020, 194: 26-32. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.005.
- [27] Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(1): 174-186. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00943.x.
- [28] Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (1): 162-169. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01556.x.
- [29] Mak WY, Buisson A, Andersen MJ Jr, et al. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(5): 1294-1301. DOI: 10.1007/s10620-018-4980-0.
- [30] Sonoyama H, Kawashima K, Ishihara S, et al. Capabilities of fecal calprotectin and blood biomarkers as surrogate endoscopic markers according to ulcerative colitis disease type [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2019, 64(3): 265-270. DOI: 10.3164/jcbr.18-92.
- [31] Bertani L, Blandizzi C, Mumolo MG, et al. Fecal calprotectin predicts mucosal healing in patients with ulcerative colitis treated with biological therapies: a prospective study [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(5): e00174. DOI: 10.14309/ctg.00000000000000174.
- [32] Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10): 2410-2422. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x.
- [33] Zhang S, Luo J, Li J, et al. Retrospective evaluation of the clinical utility of serological biomarkers in Chinese patients with inflammatory bowel disease: 2-year clinical experience [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55 (6): 865-875. DOI: 10.1515/cclm-2016-0658.
- [34] 唐颖, 谭蓓, 沈冰冰, 等. 不同血清学标志物在炎症性肠病中的诊断价值以及与疾病表型的关联分析 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102 (47): 3743-3748. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220418-00834.
- Tang H, Tan B, Shen BB, et al. Diagnostic value of different serological markers and correlation analysis with disease phenotype in inflammatory bowel disease [J]. *Natl Med J China*, 2022, 102 (47): 3743-3748. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220418-00834.
- [35] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(18): 1713-1725. DOI: 10.1056/NEJMra1102942.
- [36] Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines [J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(12): 1005-1026. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201885.
- [37] Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 28 (3): 125-130. DOI: 10.1155/2014/834512.
- [38] Kim B, Barnett JL, Kleer CG, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94 (11): 3258-3262. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01533.x.
- [39] Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, et al. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1993, 17 (9): 869-875. DOI: 10.1097/00000478-199309000-00002.
- [40] Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, et al. Ileitis in ulcerative colitis: Is it a backwash? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(11): 2038-2046. DOI: 10.1007/s10350-005-0160-3.
- [41] Tontini GE, Rath T, Neumann H. Advanced gastrointestinal endoscopic imaging for inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(3): 1246-1259. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1246.
- [42] Buchner AM. Confocal laser endomicroscopy in the evaluation of inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25 (8): 1302-1312. DOI: 10.1093/ibd/izz021.
- [43] Rahmi G, Coron E, Perrod G, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy for in vivo assessment of histological healing in ulcerative colitis: development and validation of the ENHANCE index [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6): 994-999. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa255.

- [44] Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, et al. Detection of dysplasia or cancer in 3.5% of patients with inflammatory bowel disease and colonic strictures [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (10) : 1770 - 1775. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.185.
- [45] Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1994, 29(3):265-274. DOI:10.3109/00365529409090475.
- [46] 王玉芳, 魏兵, 欧阳钦, 等. 溃疡性结肠炎与感染性结肠炎临床和病理比较分析[J]. *临床内科杂志*, 2004, 21(2): 88-90. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2004.02.007.
- Wang YF, Wei B, Ouyang Q, et al. Difference on the clinical and histological features between ulcerative colitis and infectious colitis [J]. *J Clin Intern Med*, 2004, 21(2): 88-90. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2004.02.007.
- [47] Seo TH, Kim JH, Ko SY, et al. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent patients: a clinical and endoscopic study [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59 (119) : 2137 - 2141. DOI: 10.5754/hge10825.
- [48] Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, et al. Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection: from A to Z [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(8):1162-1171. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa036.
- [49] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [J]. *Gut*, 2006, 55 (6) : 749 - 753. DOI:10.1136/gut.2005.082909.
- [50] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial [J]. *Br Med J*, 1955, 2(4947): 1041-1048. DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
- [51] Lobatón T, Bessissow T, de Hertogh G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): a new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(10): 846-852. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv111.
- [52] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476. DOI: 10.1056/NEJMoa050516.
- [53] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(26): 1625-1629. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603.
- [54] Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) [J]. *Gut*, 2012, 61(4): 535-542. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300486.
- [55] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国消化内镜技术诊断与治疗炎症性肠病的专家指导意见 [J]. *中华炎性肠病杂志(中英文)*, 2020, 4(4): 283-291. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20200914-00103.
- Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Experts guideline on digestive endoscopy techniques in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in China [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2020, 4(4): 283-291. DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20200914-00103.
- [56] Viscido A, Valvano M, Stefanelli G, et al. Systematic review and meta-analysis: the advantage of endoscopic Mayo score 0 over 1 in patients with ulcerative colitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 92. DOI: 10.1186/s12876-022-02157-5.
- [57] D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 763-786. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
- [58] Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, et al. Calprotectin: from biomarker to biological function [J]. *Gut*, 2021, 70(10): 1978-1988. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324855.
- [59] Parente F, Molteni M, Marino B, et al. Bowel ultrasound and mucosal healing in ulcerative colitis [J]. *Dig Dis*, 2009, 27(3): 285-290. DOI: 10.1159/000228562.
- [60] de Voogd F, van Wassenae EA, Mookhoek A, et al. Intestinal ultrasound is accurate to determine endoscopic response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a longitudinal prospective cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(6): 1569-1581. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.08.038.
- [61] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1570-1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- [62] Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(9): 1324-1338. DOI: 10.1038/ajg.2015.233.
- [63] Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, et al. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: a systematic review [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(2): 254-266. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz131.
- [64] Bouguen G, Levesque BG, Pola S, et al. Feasibility of endoscopic assessment and treating to target to achieve mucosal healing in ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(2): 231-239. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437985.00190.aa.
- [65] Orlando A, Guglielmi FW, Cottone M, et al. Clinical implications of mucosal healing in the management of patients with inflammatory bowel disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(12): 986-991. DOI: 10.1016/j.dld.2013.07.005.
- [66] Atreya R, Neurath MF. Current and future targets for mucosal healing in inflammatory bowel disease [J]. *Visc Med*, 2017, 33(1): 82-88. DOI: 10.1159/000458006.



- [67] Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(9): 1245-1255. e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.01.015.
- [68] Kanazawa M, Takahashi F, Tominaga K, et al. Relationship between endoscopic mucosal healing and histologic inflammation during remission maintenance phase in ulcerative colitis: a retrospective study[J]. Endosc Int Open, 2019, 7(4): E568-E575. DOI: 10.1055/a-0869-7619.
- [69] Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1194-1201. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.054.
- [70] Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, et al. Clinical study of the relation between mucosal healing and long-term outcomes in ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 2013: 192794. DOI: 10.1155/2013/192794.
- [71] Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, et al. Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18367-18374. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18367.
- [72] Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1): a longitudinal cohort study[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(1): 13-19. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv158.
- [73] Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up[J]. Gut, 2016, 65(3): 408-414. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309598.
- [74] Lobatón T, Bessissow T, Ruiz-Cerulla A, et al. Prognostic value of histological activity in patients with ulcerative colitis in deep remission: a prospective multicenter study[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(5): 765-772. DOI: 10.1177/2050640617752207.
- [75] Seong G, Song JH, Kim JE, et al. Histologic activity and steroid use history are risk factors of clinical relapse in ulcerative colitis with Mayo endoscopic subscore of 0 or 1[J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(2): 238-244. DOI: 10.1093/ibd/izac075.
- [76] Magro F, Lopes J, Borralho P, et al. Comparison of the Nancy index with continuous Geboesscore: histological remission and response in ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(7): 1021-1025. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa010.
- [77] Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 10: CD000543. DOI: 10.1002/14651858.CD000543.pub3.
- [78] Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4): CD000543. DOI: 10.1002/14651858.CD000543.pub4.
- [79] Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(4): 601-616. DOI: 10.1038/ajg.2011.67.
- [80] Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial[J]. Can J Gastroenterol, 2007, 21(12): 827-834. DOI: 10.1155/2007/862917.
- [81] Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(11): 2478-2485. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00248.x.
- [82] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD004115. DOI: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
- [83] van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1996, 10(3): 327-332. DOI: 10.1111/j.0953-0673.1996.00327.x.
- [84] Römkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(11): 2190-2198. DOI: 10.1002/ibd.22939.
- [85] Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(2): 513-522. DOI: 10.1007/s10620-010-1334-y.
- [86] Safdi M, deMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(10): 1867-1871.
- [87] Barberio B, Segal JP, Quraishi MN, et al. Efficacy of oral, topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(7): 1184-1196. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab010.
- [88] Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y, et al. Twice-daily budesonide 2-mg foam induces complete mucosal healing in patients with distal ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(7): 828-836. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv208.
- [89] Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group[J].

- Gastroenterology, 1998, 115(3):525-532. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70131-3.
- [90] Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis [J]. Gastroenterology, 2015, 148(4):740-750.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.037.
- [91] Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8(6):549-553. DOI: 10.1097/00042737-199606000-00010.
- [92] Gross V, Bar-Meir S, Lavy A, et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(2):303-312. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02743.x.
- [93] 韦日娜, 孙平良, 耿曙光, 等. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(2):149-151. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1002-7705.2019.02.066.
- Wei RN, Sun PL, Geng SG, et al. Research progress on traditional Chinese medicine enema in treating ulcerative colitis [J]. Hunan J Trad Chin Med, 2019, 35(2):149-151. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1002-7705.2019.02.066.
- [94] Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from cochrane reviews [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(9):2031-2040. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182920108.
- [95] Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(4):590-599. DOI: 10.1038/ajg.2011.70.
- [96] Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(10):2179-2191.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.01.008.
- [97] Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(1):95-102. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.025.
- [98] Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(1):66-75. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.011.
- [99] Lai YM, Yao WY, He Y, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of ulcerative colitis: the first multicenter study in China [J]. Gut Liver, 2017, 11(2):216-225. DOI: 10.5009/gnl15408.
- [100] Zhu M, Xu X, Nie F, et al. The efficacy and safety of selective leukocytapheresis in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(8):999-1007. DOI: 10.1007/s00384-011-1193-9.
- [101] 王潇璐, 姚海强, 万瑾毅. 中药-肠道菌群互作效应在溃疡性结肠炎治疗中的作用 [J]. 世界中医药, 2023, 18(1):132-136. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.01.023.
- Wang XL, Yao HQ, Wan JY. Interaction effect of Chinese herbal medicine with gut microflora in the treatment of ulcerative colitis [J]. World Chin Med, 2023, 18(1):132-136. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.01.023.
- [102] Shen H, Zhang S, Zhao W, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of Qing-Chang-Hua-Shi granules in a multicenter, randomized, and double-blind clinical trial of patients with moderately active ulcerative colitis [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139:111580. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111580.
- [103] 沈洪, 张声生, 王垂杰, 等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎 111 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52(13):1108-1111. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2011.13.009.
- Shen H, Zhang SS, Wang CJ, et al. Effect of stage sequential treatment of Chinese medicine on 111 cases of mild to moderate ulcerative colitis [J]. J Trad Chin Med, 2011, 52(13):1108-1111. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2011.13.009.
- [104] 沈洪, 张声生, 王垂杰, 等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7):1788-1791.
- Shen H, Zhang SS, Wang CJ, et al. Clinical observation of sequential stages of Chinese medicine treatment on mild to moderate ulcerative colitis [J]. Chin J Trad Chin Med Pharm, 2012, 27(7):1788-1791.
- [105] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8):3585-3589.
- Spleen and Stomach Disease Branch of China Association of Traditional Chinese Medicine. Expert consensus opinion on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis with traditional Chinese medicine (2017) [J]. Chin J Trad Chin Med Pharm, 2017, 32(8):3585-3589.
- [106] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1):102-109.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
- [107] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1):110-118.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
- [108] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389(10075):1218-1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
- [109] Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to

- corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta - regression [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(1):103-110. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.033.
- [110] Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High - dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis [J]. J Clin Gastroenterol, 1990, 12(1): 40-41. DOI: 10.1097/00004836-199002000-00011.
- [111] Baron JH, Connell AM, Kanaghini TG, et al. Out - patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone [J]. Br Med J, 1962, 2(5302): 441-443. DOI: 10.1136/bmj.2.5302.441.
- [112] Coates E, Wickramasekera N, Barr A, et al. Patient preferences and current practice for adults with steroid - resistant ulcerative colitis: POPSTER mixed - methods study [J]. Health Technol Assess, 2022, 26(41):1-118. DOI:10.3310/RHXR5192.
- [113] Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5 - aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis [J]. Gut, 2006, 55(1): 47-53. DOI:10.1136/gut.2005.068809.
- [114] Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long - term steroid - free remission through 3 years in patients with steroid - dependent ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(4):613-619. DOI:10.1002/ibd.21083.
- [115] Shi HY, Chan FK, Leung WK, et al. Low - dose azathioprine is effective in maintaining remission in steroid - dependent ulcerative colitis: results from a territory - wide Chinese population - based IBD registry [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9(4): 449-456. DOI:10.1177/1756283X16643509.
- [116] Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Infliximab in steroid - dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(5):1065-1072. DOI:10.1097/MIB.0b013e3182802909.
- [117] Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Long - term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid - free clinical benefit in steroid - dependent ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(8): 1368 - 1374. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000115.
- [118] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 699 - 710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734.
- [119] 陈白莉, 钱家鸣, 吴开春, 等. 英夫利西治疗活动性溃疡性结肠炎疗效与安全性的临床研究 [J]. 中华炎性肠病杂志(中英文), 2017, 1(1): 20 - 23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.006.
- Chen BL, Qian JM, Wu KC, et al. The safety and efficacy of infliximab in patients with active ulcerative colitis in China [J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2017, 1(1): 20-23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.006.
- [120] Narula N, Wong E, Marshall JK, et al. Comparative efficacy for infliximab vs vedolizumab in biologic naive ulcerative colitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(7): 1588-1597.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.038.
- [121] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate - to - severe ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2019, 381(13): 1215 - 1226. DOI: 10.1056/NEJMoa1905725.
- [122] Hibi T, Kamae I, Pinton P, et al. Efficacy of biologic therapies for biologic - naïve Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta - analysis [J]. Intest Res, 2021, 19(1):53-61. DOI:10.5217/ir.2019.09146.
- [123] Lu X, Jarrett J, Sadler S, et al. Comparative efficacy of advanced treatments in biologic - naïve or biologic - experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta - analysis [J]. Int J Clin Pharm, 2023, 45(2):330-341. DOI: 10.1007/s11096-022-01509-1.
- [124] Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: a phase 3, randomized, double - blind, placebo - controlled study [J]. PLoS One, 2019, 14(2):e0212989. DOI:10.1371/journal.pone.0212989.
- [125] Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY consortium [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(9): 1345. DOI: 10.1038/s41395-018-0162-0.
- [126] Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double - blind, randomised trials [J]. Lancet, 2022, 399(10341): 2113-2128. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00581-5.
- [127] Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363(11):1086-1087. DOI:10.1056/NEJMc1005805.
- [128] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 392-400.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052.
- [129] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC success trial [J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): S134. DOI: 10.1016/S0016-5085(11)60548-9.
- [130] Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long - term efficacy of infliximab in Crohn's disease [J]. N Engl J Med, 2003, 348(7): 601 - 608. DOI: 10.1056/NEJMoa020888.
- [131] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(2): 212-223. DOI:10.1038/ajg.2013.441.
- [132] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel

- disease: a prospective observational cohort study [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9701) : 1617-1625. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09) 61302-7.
- [133] Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15 (6) : 879-913. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab052.
- [134] Cao Q, Zhu Q, Shang Y, et al. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease [J]. *Digestion*, 2009, 79 (1) : 58-63. DOI: 10.1159/000205268.
- [135] Chao K, Wang X, Cao Q, et al. Combined detection of NUDT15 variants could highly predict thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter analysis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23 (9) : 1592-1599. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001148.
- [136] Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16 (3) : 343-356.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.016.
- [137] Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9 (2) : 156-163. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju016.
- [138] Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10 (12) : 1385-1394. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw116.
- [139] Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, et al. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (11) : 1132-1141. DOI: 10.1111/apt.13614.
- [140] Su J, Li M, He L, et al. Comparison of the efficacy and safety of adalimumab (Humira) and the adalimumab biosimilar candidate (HS016) in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel, phase III clinical trial [J]. *BioDrugs*, 2020, 34 (3) : 381-393. DOI: 10.1007/s40259-020-00408-z.
- [141] Yu C, Zhang F, Ding Y, et al. A randomized, double-blind phase III study to demonstrate the clinical similarity of biosimilar SCT630 to reference adalimumab in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112 : 109248. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109248.
- [142] Liu Y, Liu S, Liu L, et al. Fine comparison of the efficacy and safety between GB242 and infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a phase III study [J]. *Rheumatol Ther*, 2022, 9 (1) : 175-189. DOI: 10.1007/s40744-021-00396-8.
- [143] Ye H, Liu S, Xu J, et al. Efficacy and safety of CMAB008 compared with innovator infliximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a randomized, double-blind, multi-center, phase III non-inferiority study [J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10 (3) : 757-773. DOI: 10.1007/s40744-023-00544-2.
- [144] Molnár T, Farkas K, Nyári T, et al. Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2011, 20 (4) : 359-363.
- [145] Romano C, Syed S, Valenti S, et al. Management of acute severe colitis in children with ulcerative colitis in the biologics era [J]. *Pediatrics*, 2016, 137 (5) : e20151184 [pii]. DOI: 10.1542/peds.2015-1184.
- [146] Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, et al. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38 (8) : 935-945. DOI: 10.1111/apt.12473.
- [147] Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis [J]. *Br Med Bull*, 2005, 75/76 (1) : 131-144. DOI: 10.1093/bmb/ldl001.
- [148] Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility [J]. *Hematology*, 2007, 12 (4) : 353-357. DOI: 10.1080/10245330701340734.
- [149] Croft A, Lord A, Radford-Smith G. Markers of systemic inflammation in acute attacks of ulcerative colitis: What level of C-reactive protein constitutes severe colitis? [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16 (7) : 1089-1096. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac014.
- [150] Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients [J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6 (4) : 470-475. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.10.005.
- [151] Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14 (1) : 32-39. DOI: 10.1002/ibd.20275.
- [152] Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15 (12) : 1851-1858. DOI: 10.1002/ibd.20986.
- [153] Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13 (5) : 754-760. DOI: 10.3748/wjg.v13.i5.754.
- [154] Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (2) : 331-337. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00989.x.

- [155] Doherty GA, Cheifetz AS. Management of acute severe ulcerative colitis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 3(4):395-405. DOI:10.1586/egh.09.24.
- [156] Hansen LK. The role of T cell potassium channels, KV1.3 and KCa3.1, in the inflammatory cascade in ulcerative colitis [J]. Dan Med J, 2014, 61(11):B4946.
- [157] Seah D, de Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(4):482-513. DOI:10.1111/apt.13491.
- [158] Yang H, Zhou W, Lv H, et al. The association between CMV viremia or endoscopic features and histopathological characteristics of CMV colitis in patients with underlying ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(5):814-821. DOI:10.1097/MIB.0000000000001095.
- [159] Venkat PG, Nguyen NH, Luo J, et al. Impact of recurrent hospitalization for *Clostridioides difficile* on longitudinal outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: a nationally representative cohort [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2022, 15: 17562848221141501. DOI:10.1177/17562848221141501.
- [160] Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PG, et al. *Clostridium difficile* infection is associated with worse long term outcome in patients with ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2012, 6(3):330-336. DOI:10.1016/j.crohns.2011.09.005.
- [161] Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, et al. Impact of *Clostridium difficile* colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(11/12):1032-1039. DOI:10.1111/apt.12073.
- [162] Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(2):196-202. DOI:10.1016/s1542-3565(05)00980-8.
- [163] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(9):1409-1422. DOI:10.1038/ajg.2012.218.
- [164] Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. Gut, 2017, 66(5):839-851. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311079.
- [165] Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2020, 158(5):1465-1496. e17. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.007.
- [166] Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(3):454-456.
- [167] Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis[J]. Gut, 1986, 27(10):1210-1212. DOI:10.1136/gut.27.10.1210.
- [168] Burke DA, Axon AT, Clayden SA, et al. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1990, 4(2):123-129. DOI:10.1111/j.1365-2036.1990.tb00456.x.
- [169] Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors [J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(4):631-636. DOI:10.1097/MIB.0000000000000007.
- [170] Bernstein CN, Nugent Z, Singh H. Persistently high rate of venous thromboembolic disease in inflammatory bowel disease: a population-based study [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(7):1476-1484. DOI:10.14309/ajg.0000000000001237.
- [171] Lv X, Gao X, Liu J, et al. Immune-mediated inflammatory diseases and risk of venous thromboembolism: a Mendelian randomization study [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1042751. DOI:10.3389/fimmu.2022.1042751.
- [172] 柳婧, 高翔, 陈烨, 等. 中国炎症性肠病患者深静脉血栓情况调查: 一项全国多中心回顾性研究 [J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2017, 1(1):24-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007.
- [173] Liu J, Gao X, Chen Y, et al. Incidence of venous thrombosis in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective investigation [J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2017, 1(1):24-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007.
- [174] Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study [J]. Lancet, 2010, 375(9715):657-663. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61963-2.
- [175] Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(9):723-729. DOI:10.1016/j.crohns.2012.10.008.
- [176] McCurdy JD, Kuenzig ME, Smith G, et al. Risk of venous thromboembolism after hospital discharge in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study [J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(11):1761-1768. DOI:10.1093/ibd/izaa002.
- [177] Harvey PR, Coupland B, Mytton J, et al. Venous thromboembolism following discharge from hospital in patients admitted for inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2023, 17(1):103-110. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjac112.
- [178] Andrade AR, Barros LL, Azevedo MFC, et al. Risk of thrombosis and mortality in inflammatory bowel disease [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(4):142. DOI:10.1038/s41424-018-0013-8.
- [179] Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(11):1905-1910. DOI:10.1016/j.cgh.2014.02.034.
- [179] Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in

- patients with inflammatory bowel disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(12): 857-873. DOI: 10.1038/s41575-021-00492-8.
- [180] Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment [J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(2): 179-189. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab177.
- [181] Truelove SC, Witts IJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial [J]. Br Med J, 1954, 2(4884): 375-378. DOI: 10.1136/bmj.2.4884.375.
- [182] Singh H, Nugent Z, Yu BN, et al. Higher incidence of *Clostridium difficile* infection among individuals with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 430-438.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.044.
- [183] Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(3): 345-354. DOI: 10.1093/cid/ciu313.
- [184] Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 302-307. DOI: 10.1086/519265.
- [185] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection [J]. N Engl J Med, 2011, 364(5): 422-431. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812.
- [186] Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(4): 281-289. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7.
- [187] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(7): 987-994. DOI: 10.1093/cid/ciy149.
- [188] Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, et al. The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(6): 934-941. DOI: 10.1093/cid/civ409.
- [189] Sehgal K, Cifu AS, Khanna S. Treatment of *Clostridioides difficile* infection [J]. JAMA, 2022, 328(9): 881-882. DOI: 10.1001/jama.2022.12251.
- [190] Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55 Suppl 2 (Suppl 2): S154-S161. DOI: 10.1093/cid/cis462.
- [191] Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, et al. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(8): 1351-1358. DOI: 10.1093/cid/ciy721.
- [192] Chen T, Zhou Q, Zhang D, et al. Effect of faecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(6): 710-717. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy031.
- [193] Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. N Engl J Med, 2017, 376(4): 305-317. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615.
- [194] Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A practical review of cytomegalovirus in gastroenterology and hepatology [J]. Gastroenterol Res Pract, 2019, 2019: 6156581. DOI: 10.1155/2019/6156581.
- [195] Tandon P, James P, Cordeiro E, et al. Diagnostic accuracy of blood-based tests and histopathology for cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(4): 551-560. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001073.
- [196] Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis [J]. Gut, 1996, 38(6): 905-910. DOI: 10.1136/gut.38.6.905.
- [197] Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(10): 1079-1087. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x.
- [198] Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications [J]. Br J Surg, 2010, 97(3): 404-409. DOI: 10.1002/bjs.6874.
- [199] Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(9): 2001-2010. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f3bb.
- [200] Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study [J]. Gastroenterology, 2005, 128(7): 1805-1811. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.003.
- [201] Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9857): 1909-1915. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
- [202] Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus cyclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(1): 15-24. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30003-6.
- [203] Narula N, Marshall JK, Colombel JF, et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids [J].

- Am J Gastroenterol, 2016, 111(4):477-491. DOI: 10.1038/ajg.2016.7.
- [204] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy[J]. N Engl J Med, 1994, 330(26):1841-1845. DOI: 10.1056/NEJM199406303302601.
- [205] Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(5):803-808. DOI: 10.1002/ibd.21853.
- [206] Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, et al. Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10):2112-2120.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.038.
- [207] Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(10):1068-1076. DOI: 10.1111/apt.15514.
- [208] Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis[J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(4):431-437. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.02.001.
- [209] Aratari A, Papi C, Clemente V, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era[J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(10):821-826. DOI: 10.1016/j.dld.2008.03.014.
- [210] Jain S, Kedia S, Sethi T, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with acute severe colitis: a northern Indian cohort study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(3):615-622. DOI: 10.1111/jgh.13921.
- [211] Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies[J]. BMJ, 2007, 335(7628):1033. DOI: 10.1136/bmj.39345.714039.55.
- [212] Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, et al. Postoperative mortality among patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of population-based studies[J]. Gastroenterology, 2015, 149(4):928-937. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.001.
- [213] Pal S, Sahni P, Pande GK, et al. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India[J]. BMC Gastroenterol, 2005, 5:39. DOI: 10.1186/1471-230X-5-39.
- [214] Saha SK, Panwar R, Kumar A, et al. Early colectomy in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis improves operative outcome[J]. Int J Colorectal Dis, 2018, 33(1):79-82. DOI: 10.1007/s00384-017-2903-8.
- [215] Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(11):2363-2371. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07696.x.
- [216] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(6):649-670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- [217] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 11:CD004118. DOI: 10.1002/14651858.CD004118.pub2.
- [218] Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 8(8):CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub5.
- [219] Ferretti F, Cannatelli R, Monico MC, et al. An update on current pharmacotherapeutic options for the treatment of ulcerative colitis[J]. J Clin Med, 2022, 11(9):2302. DOI: 10.3390/jcm11092302.
- [220] Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(5):629-638. DOI: 10.1002/ibd.20099.
- [221] Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease - from well-established therapies to progress beyond the state of the art[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2021, 167:89-103. DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.07.014.
- [222] Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(9):1179-1192. DOI: 10.1111/apt.14023.
- [223] Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(10):2929-2933. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04683.x.
- [224] Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(9):1785-1794. DOI: 10.1002/ibd.23024.
- [225] Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(9):1111-1119. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02458.x.
- [226] 舒慧君, 杨红, 王征, 等. 沙利度胺治疗成人难治性溃疡性结肠炎 11 例疗效分析[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(3):223-226. DOI: 10.19538/j.nk2018030112.
- Shu HJ, Yang H, Wang Z, et al. Efficacy and safety of thalidomide in the treatment of adult refractory ulcerative colitis. [J]. Chin J Pract Intern Med, 2018, 38(3):223-226. DOI:

- 10.19538/j.nk2018030112.
- [227] Louis E, Paridaens K, Al Awadhi S, et al. Modelling the benefits of an optimised treatment strategy for 5-ASA in mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2022, 9(1):e000853. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000853.
- [228] Pineton de Chambrun G, Blanc P, Peyrin-Biroulet L. Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(8):915-927. DOI: 10.1586/17474124.2016.1174064.
- [229] Fukuda T, Naganuma M, Sugimoto S, et al. Efficacy of therapeutic intervention for patients with an ulcerative colitis Mayo endoscopic score of 1[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019,25(4): 782-788. DOI:10.1093/ibd/izy300.
- [230] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2019, 381(13):1201-1214. DOI:10.1056/NEJMoa1900750.
- [231] Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk [J]. Gut, 2004, 53(12): 1813-1816. DOI:10.1136/gut.2003.038505.
- [232] Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia[J]. Gut, 2003, 52(8):1127-1132. DOI:10.1136/gut.52.8.1127.
- [233] Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, et al. Comparison of endoscopic dysplasia detection techniques in patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(12): 2518-2526. DOI: 10.1093/ibd/izy188.
- [234] Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis[J]. J Pathol, 2001,194(2): 152-157. DOI:10.1002/path.876.
- [235] Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM, et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis [J]. Histopathology, 1988, 13(4): 385-397. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1988.tb02055.x.
- [236] Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014,12(5):756-764. DOI:10.1016/j.cgh.2013.07.024.
- [237] Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2015, 148(3):639-651.e28. DOI:10.1053/j.gastro.2015.01.031.
- [238] Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(6): 657-668. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03241.x.

(收稿日期:2024-01-23)

(本文编辑:周静 古敏怡)

·读者·作者·编者·

《中华炎性肠病杂志》2023年度优秀审稿专家名单

为了感谢广大审稿专家的辛勤工作,弘扬其严谨求实的工作作风、认真负责的工作态度,《中华炎性肠病杂志》根据2023年度各审稿专家的审稿数量、审稿质量和审稿时效评选出优秀审稿人10名。获奖名单如下(按姓氏拼音字母顺序排列):

陈敏(空军军医大学附属西京医院)

陈敏(武汉大学中南医院)

胡静(安徽医科大学第一附属医院)

姜支农(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

李毅(解放军东部战区总医院)

庞智(南京医科大学附属苏州医院)

谭蓓(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)

张盛洪(中山大学附属第一医院)

赵新鲜(上海交通大学医学院附属仁济医院)

周伟(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

在此,《中华炎性肠病杂志》对参与2023年度审稿工作的各位专家表示衷心的感谢!

《中华炎性肠病杂志》编辑部

2024年1月15日

